UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1943-1944. — N° 11

ESSAI

SUR

L'ATTEINTE DU DIENCÉPHALE

AU COURS DES ENCÉPHALITES TYPHIQUES

Travail du Service de Clinique des maladies infectieuses (Professeur DAMADE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 1er mars 1944

PAR

André-Simon-Jean LAVIGNOLLE

Ex-interne lauréat des Hôpitaux de Bordeaux
Chef de Clinique des Maladies infectieuses

Né à BORDEAUX (Gironde), le 6 avril 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. DAMADE, professeur ..... *Président.*
MAURIAC, professeur .....
DUPÉRIÉ, professeur ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1944

LAVIGNOLLE (André-Simon-Jean)

Essai sur l'atteinte du diencéphale au cours des encéphalites typhiques. Travail du Service de clinique des maladies infectieuses (Professeur Damade). — Bordeaux, Delmas, 1944. In-8°, 103 p., figure.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1943-1944. N° 11.*)

LAVIGNOLLE (André-Simon-Jean)

Essai sur l'atteinte du diencéphale au cours des encéphalites typhiques. Travail du Service de clinique des maladies infectieuses (Professeur Damade). — Bordeaux, Delmas, 1944. In-8°, 103 p., figure.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1943-1944. N° 11.*)

LAVIGNOLLE (André-Simon-Jean)

Essai sur l'atteinte du diencéphale au cours des encéphalites typhiques. Travail du Service de clinique des maladies infectieuses (Professeur Damade). — Bordeaux, Delmas, 1944. In-8°, 103 p., figure.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1943-1944. N° 11.*)

LAVIGNOLLE (André-Simon-Jean)

Essai sur l'atteinte du diencéphale au cours des encéphalites typhiques. Travail du Service de clinique des maladies infectieuses (Professeur Damade). — Bordeaux, Delmas, 1944. In-8°, 103 p., figure.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1943-1944. N° 11.*)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536514_0022

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1943-1944. — N° 11

ESSAI

SUR

L'ATTEINTE DU DIENCÉPHALE

AU COURS DES ENCÉPHALITES TYPHIQUES

Travail du Service de Clinique des maladies infectieuses (Professeur DAMADE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 1er mars 1944

PAR

André-Simon-Jean LAVIGNOLLE

Ex-interne lauréat des Hôpitaux de Bordeaux
Chef de Clinique des Maladies infectieuses

Né à BORDEAUX (Gironde), le 6 avril 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. DAMADE, professeur ..... *Président.*
MAURIAC, professeur .....
DUPÉRIÉ, professeur ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1944

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.
ASSESSEUR : M. LABAT.
DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, G. SIGALAS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	JEANNENEY.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	N.
Pathologie et thérapeutique gén.	CARLES.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Physique méd. et pharmaceutique.	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Hygiène	LEURET.	Clin. des mal. des voies urinaires.	N.
Médecine légale et déontologie	N.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DEJMAS-MARSALET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Pharmacie	VITTE	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	FRANCK.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	LOUBAT.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	GRANGER.
id.	DARGET.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.
id.	MAGENDIE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LOUBAT	Anatomie	J. BEAUVIEUX
Accouchements	MAHON.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Puériculture	FAUGÈRE.	Botanique	GIRARD.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Cryptogamie	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLÉE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	LIARD.
Ophtalmologie	N.	Chimie biologique	TAYEAU.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME ET A SA FAMILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

LAVIGNOLLE.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT
DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES MAITRES

STAGE

Monsieur le Docteur PARCELIER
Monsieur le Professeur CARLES

EXTERNAT

Monsieur le Docteur PHILIP
Monsieur le Professeur CHARRIER
Monsieur le Professeur BÉGOUIN
Monsieur le Professeur BONNIN
Monsieur le Professeur PETGES

F. F. INTERNE

Monsieur le Docteur BOISSERIE-LACROIX

INTERNAT

Monsieur le Docteur BARDON
Monsieur le Professeur agrégé LOUBAT
Monsieur le Docteur AUGISTROU
Monsieur le Professeur DAMADE
Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ
Monsieur le Professeur MAURIAC

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé DUBARRY

En témoignage de respectueuse admiration.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Très modeste gage de ma profonde gratitude pour les fruits que j'ai retirés de l'enseignement des longs mois passés dans son service.

A MON MAITRE

Monsieur le Doyen Pierre MAURIAC

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Pendant mon internat, mon cher Maître, vous n'avez cessé de me témoigner les marques de votre bienveillance.

Permettez-moi de vous offrir ce très modeste travail en témoignage de ma profonde et très respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DAMADE

Professeur de Clinique des maladies infectieuses.
Médecin des Hôpitaux,
Médaille d'argent des Epidémies,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.

Mon cher Maître, à la fin de mes études, permettez-moi de vous exprimer l'immense reconnaissance que je vous dois. L'année d'internat passée dans votre service a marqué ma formation de ce goût de la recherche, de cet esprit de clarté, qui caractérisent votre enseignement.

Votre conscience professionnelle, votre bonté pour les malades de votre service, sont pour moi un exemple dont je m'efforcerai de me montrer digne.

Vous avez bien voulu me choisir comme chef de Clinique des maladies infectieuses. Soyez assuré de tout mon dévouement et de tous mes efforts pour vous aider dans votre enseignement.

ESSAI

SUR

L'ATTEINTE DU DIENCÉPHALE

AU COURS DES ENCÉPHALITES TYPHIQUES

INTRODUCTION

La fièvre typhoïde est certainement une des maladies infectieuses les mieux connues. Son étiologie, ses multiples aspects cliniques, l'immense chapitre de ses complications, sa pathogénie enfin, ont fait l'objet de nombreux travaux qui ont éclairé tous les problèmes qu'elle soulève. Et cependant, lorsqu'on parcourt les traités classiques modernes, on est surpris de ne pas y voir figurer, en bonne place, l'une de ses complications que ces dernières années nous ont permis d'observer avec une relative fréquence : c'est l'encéphalite typhique.

Ce n'est certes pas que cette complication soit mal connue, car l'immense bibliographie consacrée à cette question montre au chercheur que de nombreux auteurs, depuis les prestigieux cliniciens du XIX[e] siècle jusqu'aux physio-pathologistes modernes, s'en sont occupés. Mais très vite, le lecteur constate que si les aspects cliniques des encéphalites typhiques ont été complètement décrits, par contre leurs expressions anatomiques ont été fort peu étudiées. Aussi, les tentatives de classification et de pathogénie s'étaient-elles heurtées jusqu'à présent à cette carence des travaux anatomo-pathologiques.

Après les remarquables travaux de l'Ecole française sur la pathologie de la dothiénentérie et les syndromes malins des maladies infectieuses, les recherches furent orientées du côté du système neuro-végétatif. Et l'on conçut l'atteinte, au cours des formes nerveuses de la dothiénentérie, des formations centrales diencéphaliques. Prévue par Reilly, prouvée par Tardieu sur l'animal, cette atteinte restait à être retrouvée chez l'homme.

L'observation clinique, puis nécropsique, de plusieurs cas d'encéphalites typhiques, ont permis à notre Maître, le Professeur Damade, de découvrir des lésions nettes au niveau des relais supérieurs du système nerveux végétatif. Ce sont les résultats de ces travaux auxquels M. le Professeur Damade a bien voulu nous faire participer qui font l'objet de cette thèse.

Nous retracerons tout d'abord l'historique des travaux concernant l'encéphalite typhique. Nous rappellerons rapidement les diverses conceptions pathogéniques de la dothiénentérie, à partir desquelles pourra s'échaffauder la pathogénie des complications encéphalitiques. Dans un tableau d'ensemble, nous ferons le schéma de ces manifestations. Parmi celles-ci, nous insisterons sur la forme mésocéphalique, forme d'intérêt considérable et dont nous relaterons plusieurs cas.

Nous donnerons enfin les comptes rendus histologiques dont nous commenterons l'importance du point de vue de la localisation des lésions. Ainsi espérons-nous pouvoir apporter au chapitre de l'anatomie pathologique des encéphalites typhiques la preuve de l'atteinte des relais supérieurs du système nerveux végétatif chez l'homme.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les troubles nerveux, au cours de la fièvre typhoïde, sont connus de longue date et étudiés avec soin dans les travaux et observations des anciens auteurs. Ceux-ci avaient été frappés par l'atteinte du système nerveux au cours de certaines fièvres, au point qu'en 1739 Huxham propose d'isoler du groupe des fièvres l'une d'entre elles qui, estime-t-il, a une autonomie particulière, par l'atteinte des fonctions neuropsychiques et qu'il désigne sous le nom évocateur de « fièvre lente nerveuse ».

Plus tard, en 1826, Bretonneau confirme cette notion et étudie ce trouble particulier de la conscience qui caractérise cette fièvre lente nerveuse, et auquel Louis, en 1829, va donner le nom de « tuphos ». Dès lors, la maladie va prendre le nom de fièvre typhoïde. Ainsi, dès cette époque, l'atteinte nerveuse, dans l'esprit des cliniciens du XIX^e^ siècle, fait partie intégrante du syndrome, malgré les recherches anatomopathologiques de Louis en 1829, qui montre l'importance des lésions intestinales (dothiénentérie) qui tendraient à en faire une maladie exclusivement intestinale. De nombreuses constatations sont publiées, qui montrent qu'au XIX^e^ siècle on parle couramment de dothiénentérie à forme nerveuse : en 1834, Rostan observe des fièvres typhoïdes compliquées de « méningo-encéphalites », faits qu'il publie encore en 1839 à l'occasion d'une « dothiénentérie à marche grave et à forme encéphalitique ». En 1858, Murchison reprend l'étude des manifestations nerveuses à l'occasion d'une mise au point de la

fièvre typhoïde. Des thèses sont soutenues sur les formes nerveuses de la maladie; en 1863, Fritz étudie les « formes spinales », et Chèdevergne, en 1864, étudie les « formes cérébrales » dans son travail sur *La fièvre typhoïde et ses manifestations inflammatoires et hémorragiques*. Un peu plus tard, Fernet et Letulle reprenaient la question et synthétisaient les connaissances acquises sur les *Manifestations cérébro-spinale de la fièvre typhoïde* (1872). A Lausanne, Cérouville observait une « fièvre typhoïde compliquée d'encéphalite aiguë et suivie de guérison » (1875). La même année Hugues, dans sa thèse, apportait de nouveaux faits cliniques sur les *Accidents cérébro-spinaux au début de la typhoïde*. Les publications se multiplient sur les formes nerveuses localisées. Citons les travaux de Paulin (1879), qui précise la question des *Paralysies consécutives à la dothiénentérie*, la thèse de Landouzy (1880) sur les *Paralysies dans les maladies aiguës;* de nombreuses observations en France (Sorel, 1882) et à l'étranger (Osler, Hawkins, Imzedy, Donkin, Newboet, Mac Caskey, Green) signalent des localisations nerveuses qui ne peuvent se concevoir sans un processus pathologique diffus.

Deux thèses viennent encore insister sur l'importance des troubles nerveux au cours de la fièvre typhoïde : la thèse de Riberolles (1884), qui décrit la fièvre typhoïde cérébrale, et surtout la thèse d'Audemard (1898), qui montre qu'il peut exister des « cérébro-typhus sans dothiénentérie » et où toute la symptomatologie nerveuse va résumer la maladie. En 1899, Graniez décrit dans sa thèse des cas de paralysies ascendantes au cours de la fièvre typhoïde. Toutes ces publications et tous ces travaux, s'ils montrent clairement l'importance des manifestations nerveuses au cours de la dothiénentérie, entraînent un peu de confusion en ce qui concerne leur pathogénie, et c'est à cette époque que s'individualise peu à peu, dans la pathologie cérébrale, la notion d'encéphalites aiguës non suppurées confondues très longtemps avec les abcès du cerveau. Et Chartier, dans sa thèse (1906), en établira un peu

plus tard toute l'importance, réclamant le démembrement de l'encéphalite d'avec les autres affections cérébrales (hémorragies, ramollissements, abcès). Dès lors, il semble que l'encéphalite typhique, qui explique si bien la diffusion des troubles publiés, puisse avoir acquis droit de cité. Il n'en est rien, car l'on est surpris de constater que cette notion subit une éclipse, on la recherche en vain dans les traités classiques du début du XIXe siècle. Et si ceux-ci réservent une place de choix aux symptômes méningés et décrivent longuement les formes graves et ataxo-adynamiques, ils laissent dans l'ombre les manifestations encéphalitiques. Il ne faut pas oublier, il est vrai, que les conceptions pathogéniques de l'époque, basées sur les constatations anatomo-pathologiques, faisant de la fièvre typhoïde une septicémie à localisation intestinale, polarisaient toutes les descriptions sur les troubles septicémiques et digestifs.

Et cependant, malgré ce silence des traités classiques, la fin du XIXe siècle et le début du XXe siècle voyaient de nombreuses publications qui pouvaient faire entrevoir les synthèses cliniques et pathogéniques qui seront plus tard réalisées. Déjà, un symptôme frappait quelques auteurs, dans certaines formes nerveuses de la fièvre typhoïde : c'est la « catatonie ». Ce trouble psycho-moteur que Kahlbaum, en 1874, avait décrit était déjà signalé dans la typhoïde par Bernheim (1896), qui avait attiré l'attention des cliniciens sur des faits de catalepsie caractérisés sur cinq malades. Mais c'est surtout Dufour qui, en 1900, le premier, décrivit la « catalepto-hypertonie » de la fièvre typhoïde et insista sur la relative fréquence de ce symptôme. Latron, dans sa thèse (1901) *Les états cataleptiques dans les infections et les intoxications*, étudie la catatonie dans la fièvre typhoïde. Les auteurs se bornent d'ailleurs à ces constatations cliniques, la pathogénie est laissée dans l'ombre; nous verrons que ces signes ne seront rattachés aux syndromes striés que plus tard. L'atteinte des voies extra-pyramidales est signalée et discutée dans la thèse de Pernier (1904), où il envisage les rapports

de la chorée et de la fièvre typhoïde. La diffusion des lésions nerveuses se voit encore dans une observation de Connon (1904), où il publie un cas de sclérose en plaques consécutives à une fièvre typhoïde; tandis qu'à la même époque Bezançon et Philibert, dans le *Journal de physiologie et pathologie générale* du mois de janvier 1904, à propos des « formes extra-intestinales de l'infection éberthienne », insistaient sur les manifestations neurologiques. C'était sur les troubles cérébelleux qu'Achard et Demanche, en 1906, attiraient l'attention en décrivant des *Troubles spasmo-cérébelleux consécutifs à une fièvre typhoïde.* Déjà des faits d'ataxie aiguë au cours de la dothiénentérie avaient été publiés (Westphal-Ebstein) et sont à nouveau signalés par Claude et Schoeffer en 1911, qui étudient le *Syndrome d'ataxie aiguë dans ses rapports avec les infections diffuses du névraxe.* C'est encore des cas de « syndromes cérébello-spastiques » que rapportent Barrié et Colombe en 1913 et Pierre Marie et Foix en 1914. A partir de cette date, les travaux se multiplient, signalant l'atteinte des différentes parties du névraxe par le processus encéphalitique (paralysies oculaires, laryngées, syndromes pédonculaires, hémiplégies, aphasies, etc.). Malgré toutes ces publications, la notion d'encéphalite typhique se dégage mal et reste confondue avec les autres complications nerveuses. Les choses en étaient là lorsque éclata, en 1918, l'épidémie d'encéphalite léthargique observée aux armées par Cruchet, Moutier et Calmettes et étudiée par von Economo à Vienne.

La maladie de Cruchet-Von Economo, dont les observations se multiplièrent, permit aux cliniciens de mieux connaître la pathologie encéphalitique et contribua à mettre à l'ordre du jour les manifestations encéphalitiques des maladies infectieuses, et, parmi elles, l'encéphalite typhique. Si l'existence de celle-ci avait été jusqu'alors sinon méconnue, du moins minimisée, c'est qu'on ne soupçonnait pas, avant l'épidémie de névraxite épidémique, le polymorphisme, la discrétion et le caractère souvent larvé de la symptomatologie des encéphalites. Et surtout elle permit d'attirer l'at-

tention des auteurs sur le mésocéphale si souvent atteint dans la typhoïde. Et c'est ainsi qu'en 1920 Delahet et Mercandier rapportent un cas d'*Etat méningé éberthien à forme léthargique* : la similitude avec la maladie de Cruchet est complète. Un peu plus tard, Langeron et Chapuis observent une « paratyphoïde-β ayant présenté les allures cliniques de l'encéphalite épidémique » (1924). Malgré tout, si la connaissance des encéphalites s'intensifie, en particulier avec les travaux de Toulouze, Marchand et Schiff, il faut arriver aux travaux de May et Kaplan pour trouver précisée nettement la conception actuelle de l'encéphalite typhique. En 1929, Etienne May et Kaplan, dans un mémoire capital, attirent l'attention sur les états d'hypertonie dans la fièvre typhoïde. Ils rattachent ces états de rigidité, surtout nets aux membres supérieurs (signe du bras), à des phénomènes encéphalitiques comparables en tous points aux localisations extra-pyramidales de l'encéphalite léthargique. Ils en rapprochent le ptyalisme observé autrefois par Merklen et Milhet (1915) et les formes cachectisantes étudiées par Lévy Valensi (1913), que l'on peut mettre en parallèle avec les formes cachectisantes de la maladie de Cruchet relatés par Mlle Lévy. Et surtout les troubles du tonus musculaire présentent un intérêt pronostique pour ces auteurs, car leur découverte permettrait de porter un pronostic fatal. Sur les observations qu'ils présentent, trois cas se sont terminés par la mort et la gravité du quatrième leur avait fait désespérer de sauver le malade.

Après May et Kaplan, d'autres auteurs publient des observations qui confirment les conceptions précédentes. En 1930, Schiff et Courtois présentent un cas d'encéphalite typhique à forme hébéphréno-catatonique et donnent le résultat de leurs recherches anatomo-pathologiques (sur lesquelles nous reviendrons). La même année, Chalier et Froment, à Lyon, apportaient les premières pierres à l'édifice de classification des formes cliniques de l'encéphalite typhique et insistaient à nouveau sur la relative fréquence de cette compli-

cation, tandis que Langeron, dans un article, faisait la synthèse des « formes encéphalitiques » de la fièvre typhoïde.

Ces faits sont repris dans la thèse de Gueguen, de Lille (1930), et surtout dans celle de Stehelin (Paris, 1931), qui présente un essai de classification anatomo-clinique qui, en l'absence de constatation histologique, demeure encore provisoire. Toulouze et ses élèves, Marchand, Courtois et Roubenovitch publient encore leurs constatations cliniques sur des cas de manifestations psychiques secondaires à la fièvre typhoïde (1938).

Dès lors, l'encéphalite typhique a acquis la place qu'elle méritait, et l'intérêt de toutes les publications des formes cérébrales de la dothiénentérie apparaît encore grandi si l'on veut bien voir dans les encéphalites typhiques, non des formes exceptionnelles de la maladie, mais des manifestations grossies des troubles nerveux habituels et qui en constitueraient (selon les conceptions modernes) l'essentiel. C'est ce qu'expriment Chalier et Froment en estimant que le tuphos représente « l'encéphalite à minima » (1930). C'est le premier pas vers la période physio-pathologique et pathogénique dans laquelle entre l'histoire des encéphalites typhiques.

La notion de malignité des maladies infectieuses, si magistralement décrite par Hutinel, et dont la pathogénie restait encore discutée, trouve, selon Comby, une explication dans l'encéphalite que l'on peut retrouver dans toutes les maladies infectieuses. Il semble que cette localisation cérébrale ne soit pas étrangère à la gravité des symptômes du syndrome malin. Et de nombreux travaux sur les encéphalites aiguës consécutives aux maladies infectieuses et éruptives se font jour : Giraud et Poinso (1933), la thèse de Rions (Paris, 1933) et surtout la thèse de Marie Comby (1933), qui fait un remarquable travail sur le *Syndrome encéphalitique au cours des maladies infectieuses*.

Tandis que s'établit sur des bases solides la position clinique de l'encéphalite typique (la pathogénie des syn-

dromes malins des maladies infectieuses allait, en 1935, avec les travaux de Reilly et de ses collaborateurs, trouver une orientation nouvelle. Déjà entrevue par Trousseau à propos des symptômes malins de la scarlatine, puis par Hutinel (1909) et par Guillaume en 1921, l'atteinte du système neuro-végétatif va retenir l'attention des chercheurs. Ce sont les travaux expérimentaux de l'école de Reilly qui apportèrent la preuve expérimentale de l'atteinte du système nerveux végétatif dans les maladies infectieuses et en particulier la fièvre typhoïde. Ces conclusions sont reprises dans le très beau travail de synthèse de Mlle Ladet, qui, dans sa thèse sur le *Syndrome malin des maladies infectieuses*, passe en revue les diverses hypothèses pathogéniques et montre l'intérêt et l'évidence de l'atteinte du système neuro-végétatif (1937). Et cette atteinte n'est pas seulement locale, elle intéresse aussi les centres supérieurs du système nerveux végétatif puisqu'elle retrouve les lésions caractéristiques au niveau du diencéphale et du tronc cérébral. Ces constatations, il faut le souligner, sont du domaine de l'expérimentation en ce qui concerne la fièvre typhoïde, aucun examen histologique du cerveau de typhique mort d'encéphalite n'ayant été réalisé par elle (c'est sur ce point que nous espérons apporter quelques faits intéressants).

Ainsi se trouvait précisé le mécanisme pathogénique de la fièvre typhoïde, qui apparaissait désormais non plus comme une banale septicémie à localisation intestinale, mais comme une toxi-infection à affinités nerveuses. Il restait à faire la preuve expérimentale de l'atteinte du système diencéphalique par la toxine typhique; nous verrons plus loin que Tardieu la réalisera.

Et pendant que s'échaffaudait cette belle synthèse pathogénique, de nombreuses observations retenaient l'attention des cliniciens, qui notaient la fréquence des formes hypertoniques (Bouchut, Froment et Guichard, 1933), des formes catatoniques (Challier et Martin, 1934), de véritables syndromes de Parkinson aigus (de Gennes, Hanaut et de Véri-

court, 1936). Et, dans sa thèse (1934), citant l'expérimentation de Claude, Baruk et Maignant, qui avaient provoqué un syndrome catatonique typique après une injection de toxine typhique chez un dément précoce, Sicard reprend l'étude du syndrome catatonique au cours des infections typhiques dont il donne une description très complète et relate une très belle observation.

Ainsi, après May et Kaplan, les auteurs modernes tendent à faire dans le cadre des encéphalites typhiques une place prépondérante à la forme hypertonique. C'est ainsi que la thèse de Deltour (1939) est réservée à l'étude de l'encéphalite typhique à forme catatonique; un travail récent (1939) de Lorondo et Catacouzinos *Sur un cas d'encéphalite typhique à forme extra-pyramidale* insiste sur cette localisation mésocéphalique de la toxine. Enfin, la thèse récente de Madeleine Benezit établit une nouvelle classification clinique où, à côté des formes d'intérêt tout à fait secondaire, elle individualise les syndromes psychiques par leur fréquence et la forme hypertonique par sa gravité pronostique (1941). A nouveau et tout à fait récemment (1943), Jambon et Chaptal, à propos des *Aspects cliniques de l'encéphalite typhoïdique*, notent la fréquence de la forme extra-pyramidale. Enfin, Chavany, Bordet et Raimbault discutent la pathogénie de l'encéphalite typhoïdique à propos d'une forme « psycho-hypertonique » (1943) et relatent une très belle observation.

Ainsi, se dégage peu à peu l'importance de la forme méso-céphalique de l'encéphalite typhique au milieu des autres formes d'intérêt moindre. Les travaux et la thèse de Guy Tardieu devaient en apporter la preuve expérimentale. Reprenant les idées de son Maître Reilly, Tardieu, étudiant l'action de la toxine typhique portée directement au contact des noyaux du diencéphale, provoque les principaux symptômes de la série nerveuse de la fièvre typhoïde : le tuphos, les troubles du tonus musculaire, la catatonie même. De ce fait, l'atteinte du système nerveux végétatif central, qui réalise l' « encéphalite à minima », sur laquelle déjà insistait

Challier, est prouvée expérimentalement. Que le processus pathologique s'intensifie, l'encéphalite grave sera constituée.

Il restait à trouver ces lésions caractéristiques au niveau des centres diencéphaliques chez les typhiques morts d'encéphalite. Jusqu'ici, très peu de travaux histologiques (Schiff et Courtois) ont été publiés. Nous avons pu observer des cas indiscutables d'encéphalite terminés par la mort, nous en apportons les examens anatomo-pathologiques qui confirment les travaux de Reilly et de Tardieu.

CHAPITRE II

RAPPEL PATHOGENIQUE CONCERNANT LA FIEVRE TYPHOIDE

Il ne semble pas inutile de préciser les conceptions pathogéniques de la dothiénentérie, car elles éclairent la pathogénie de l'encéphalite typhique.

Ce problème de la pathogénie de la fièvre typhoïde a passionné les chercheurs, et cependant, après la découverte de l'agent spécifique, une grande incertitude régnait encore sur le cheminement du bacille d'Eberth, la génèse et même la signification des lésions qu'il suscite. Comme le dit Reilly, « il advient parfois que la découverte d'un germe pathogène précède de fort loin l'interprétation du tableau morbide dont il est l'auteur ». Et dans le cas particulier de la dothiénentérie, par suite des difficultés expérimentales sur lesquelles nous reviendrons, les faits cliniques paraissent difficiles à interpréter.

I

Nous avons vu, au chapitre précédent, comment, du chaos inextricable que représentaient les pyrexies au début du XIX[e] siècle, Petit et Serres, Bretonneau et surtout Louis, individualisèrent la fièvre typhoïde. Ces auteurs démontrèrent que cette maladie était caractérisée par des « éruptions » au niveau de l'intestin. Cette éruption, d'abord « boutonneuse », puis « pustuleuse », constituée au dépens des follicules clos et des plaques de Peyer, s'accompagne d'une hypertrophie des ganglions mésentériques. Ces constatations

anatomiques, qui montraient la localisation sur le tissu lymphoïde de l'intestin, étaient rapprochées par Virchow de la splénomégalie, qui affirmait l'atteinte par la fièvre typhoïde du « tissu adénoïde ».

Et lorsque Eberth découvrit le germe spécifique et qu'il le retrouva au niveau des ganglions mésentériques et de la rate, l'on construisit l'hypothèse pathogénique qui paraissait logique :

Les bacilles arrivent avec le bol alimentaire dans l'intestin grêle, y pullulent au niveau de ses formations lymphoïdes, puis ils franchissent, après altération de la muqueuse, la barrière intestinale et pénètrent dans le sang.

Dès ce moment, la septicémie est produite et les localisations ne vont pas tarder à se manifester.

Cette interprétation fut appuyée par la pratique de l'hémoculture, qui montra effectivement à Schottmuller, Forster, Castellani, Auerbach et Unger, Coles, J. Caumont, Widal et Teissier, qu'au cours de la dothiénentérie le sang contient des bacilles, et la preuve était faite que le bacille d'Eberth empruntait la voie sanguine pour atteindre les organes les plus divers. Ensuite, il s'élimine par les émonctoires, expliquant ainsi la fréquence des atteintes hépato-biliaires et la persistance des bacilles dans le contenu intestinal. Déjà, l'école allemande, avec Schottmuller, Forster et Kayser, admit que les lésions de l'entérite typhique, jusqu'alors considérées comme primitives, étaient secondaires à la septicémie.

Ainsi, *à cette époque, la notion de septicémie domine*, et, tout en reconnaissant que le milieu hématique se prête mal à la prolifération des microbes, on admettait qu'il pouvait être le lieu primitif de son développement, puisque l'hémoculture est positive dès le début de la maladie; cependant, l'on ne tenait pas compte du caractère latent de la période d'incubation. En quels points de l'organisme les germes se sont-ils multipliés avant d'engendrer le processus septicémique ?

C'est le point que les chercheurs de la fin du siècle dernier laissent dans l'ombre ou résolvent en déclarant qu' « avant d'avoir déterminé aucun symptôme, le germe pénètre par la muqueuse intestinale dans l'arbre vasculaire, où il se multiplie », et estiment que le bacille infecte l'organisme par voie digestive. Cependant, Lemierre, dans sa thèse, note que la septicémie éberthienne n'est pas comparable aux septicémies expérimentales des animaux et que, même dans les formes graves, le nombre des microbes est peu considérable. D'ailleurs, l'interprétation précédente ne put bénéficier d'aucun contrôle expérimental, bien plus, l'introduction dans le sang de microbes virulents déclencha des troubles et des lésions et une évolution tellement différente de celle de la dothiénentérie que les chercheurs se heurtaient à des faits tout à fait inconciliables.

II

C'est alors qu'en 1923 de Lavergne entreprit des recherches sur la « *période d'incubation* de l'infection typhique » et aboutit à des conclusions tout à fait intéressantes. Pour lui, les bacilles ingérés ne pénètrent pas d'emblée dans le sang; ils pénètrent dans les chylifères et aboutissent aux premiers ganglions mésentériques. Là, ils vont se développer et envahir progressivement les formations lymphoïdes du mésentère. Ce stade d'adéno-lymphite correspond à la période d'incubation, mais bientôt les germes gagneront le canal thoracique et le torrent circulatoire. La période d'invasion s'installe. Cette opinion déjà avait été entrevue par Sanarelli, qui estimait que les « germes sitôt introduits dans l'organisme se localisent dans le système lymphoïde, d'où ils sécrètent un poison dont l'action s'exerce à distance sur les centres nerveux et surtout sur la muqueuse digestive ». La thèse de de Lavergne était étayée sur les constatations anatomiques (Louis, Siredey, Grisenger) qui montrent qu'il n'y a pas corrélation entre l'importance de l'hypertrophie des ganglions mésentériques et de l'altération de la muqueuse,

la première pouvant exister alors que la muqueuse est encore normale. Cet auteur chercha à lui apporter une preuve expérimentale et démontra que les microbes peuvent pénétrer dans les voies lymphatiques.

Avec de Lavergne, en 1925, se parachève la théorie « infectieuse vraie » de la fièvre typhoïde. Dans son mémoire sur la *Signification biologique des lésions intestinales de la fièvre typhoïde*, il estime que le bacille d'Eberth n'est pas hautement toxique, la typhoïde n'est donc pas, selon lui, une toxi-infection. Mais si les inoculations de poisons typhiques, selon les techniques employées par lui, ne peuvent engendrer les ulcérations caractéristiques des plaques de Peyer, il constate aussi que les lésions ne peuvent pas davantage être reproduites par les germes eux-mêmes, il estime que ces lésions seraient la conséquence d'une réaction spécifique de l'organisme devant l'antigène microbien. Et la conception est désormais la suivante :

Les bacilles, après avoir traversé la muqueuse instestinale et gagné les ganglions lymphatiques pour y proliférer, envahissent bientôt le torrent circulatoire. Très rapidement, ils atteignent par voie sanguine la vésicule biliaire, qui les déverse dans l'intestin. Durant ce temps, l'organisme a acquis l'état d'allergie, dès lors le tissu lymphoïde intestinal va réagir à la nouvelle pénétration des bacilles typhiques par un phénomène violent, escharotique, lésions de surinfection analogue au phénomène de Koch. Ainsi se trouvent expliquées l'ulcération, les hémorragies et les perforations intestinales. Le bacille typhique n'aurait donc pas de pouvoir toxique. « S'il est l'agent de la fièvre typhoïde, écrit-il, c'est à sa lente invasion, à son pouvoir de faire naître l'allergie et à ce singulier jeu de bascule d'aller et de retour dans l'instestin qu'il le doit. »

III

A cette théorie, Reilly et ses collaborateurs devaient opposer des conclusions tout à fait différentes basées sur une

expérimentation très minutieuse et une étude critique des faits très poussée, qui devaient les amener à concevoir le caractère toxi-infectieux de la fièvre typhoïde. Comme leurs prédécesseurs, ces expérimentateurs se sont heurtés à des difficultés considérables, car, contrairement à l'homme, les animaux de laboratoire se montrent fort peu sensibles vis-à-vis des bacilles typho-paratyphiques absorbés par voie digestive. Et les expériences réalisées par des inoculations sous-cutanées, intraveineuses ou conjonctivales, si intéressantes qu'elles soient, sont si éloignées des conditions étiologiques de la maladie humaine qu'elles ne peuvent apporter de précisions sur la pathogénie de celle-ci.

C'est alors que Reilly et ses élèves, devant cette difficulté de déclencher chez les animaux de laboratoire une fièvre typhoïde typique par introduction de bacilles par l'intestin, conçurent l'idée que la muqueuse intestinale de ces animaux possédait des facteurs locaux (modalités d'absorption, structure histologique, importance plus ou moins grande de la leucopédèse) qui empêchaient la pénétration des germes et injectèrent directement, soit des bacilles typhiques, soit la toxine typhique, à des doses très faibles au niveau des ganglions lymphatiques, du mésentère.

Ainsi, ce stade intestinal qui, par suite de la résistance de la muqueuse animale à la pénétration, ne pouvait être franchi est artificiellement dépassé par ces auteurs par l'inoculation directe du ganglion mésentérique. Ils réalisèrent cette inoculation chez les simiens inférieurs, le lapin, le cobaye, le chat, et ils provoquèrent une infection tout à fait « comparable par les symptômes, la bactériémie et les modifications humorales à la fièvre typhoïde ». Et, chez ces animaux, l'autopsie révéla les lésions caractéristiques de la dothiénentérie.

Ils démontrèrent aussi que l'injection périsplanchnique d'une quantité faible d'entoxine engendre les lésions caractéristiques de la typhoïde sur l'intestin. *Et la pathogénie de la dothiénentérie devait ainsi être modifiée :* les bacilles

ayant franchi la muqueuse arrivent dans les ganglions mésentériques; ils s'y développent, y subissent progressivement la lyse, et le poison libéré par leur désintégration imprègne les filets nerveux des terminaisons sympathiques.

Les lésions intestinales seront la conséquence de l'atteinte du système nerveux végétatif. Ainsi se manifeste, comme le dit Reilly, « une double électivité : électivité des germes typho-paratyphiques pour les formations lymphoïdes du mésentère, électivité de leurs poisons pour le système végétatif abdominal, qui aboutit à créer le tableau anatomique si particulier de la fièvre typhoïde ».

Et les auteurs se demandent même si les troubles nerveux, en particulier le tuphos, ne relèveraient pas d'une imprégnation toxique des relais supérieurs du système nerveux végétatif. C'est ce que devait démontrer plus tard Tardieu dans les expériences que nous rapportons plus loin.

En somme, à la conception infectieuse des anciens, Reilly et ses élèves opposaient une conception basée sur une expérimentation rigoureuse, selon laquelle la dothiénentérie serait une toxi-infection à double polarité intestinale et nerveuse. A ces travaux, Vincent, par la découverte des toxines du bacille typhique, devait apporter une éclatante confirmation. Cet auteur, en 1942, montra que le bacille d'Eberth sécrétait deux sortes de toxines, l'une, l'« entérotoxine », qui se fixe sur l'intestin, le foie, les capsules surrénales; l'autre, la « neurotoxine », d'une fragilité extrême par opposition à la précédente, plus résistante, et qui détermine chez le malade les symptômes nerveux. Et Vincent conclut : « Contrairement à une opinion communément admise, la fièvre typhoïde, maladie infectieuse, est éventuellement sous la dépendance de l'intoxication par les toxines sécrétées par le bacille d'Eberth. »

Enfin, Guy Tardieu, dans des expérimentations récentes, reprenant les idées pathogéniques de l'Ecole de Reilly, apporte la preuve expérimentale de l'atteinte des relais supérieurs du système neuro-végétatif par la toxine typhique.

Il avait été frappé du fait que la nosologie comparée de la typhoïde et de l'encéphalite de Cruchet-Von Economo obligeait à penser que les signes nerveux de la dothiénentérie étaient dus à une atteinte des formations grises centrales; il en avait rapproché par ailleurs les constatations neuro-chirurgicales de Clovis Vincent. Cet auteur avait en effet attiré l'attention des cliniciens sur l'évidente parenté de certains symptômes de la fièvre typhoïde avec les troubles observés au cours de l'évolution spontanée ou postopératoire des tumeurs situées au voisinage du 3e ventricule... « La somnolence, l'hyperthermie, les épistaxis, les hémorragies intestinales, les brusques chutes tensionnelles, les troubles trophiques, l'apparition rapidement progressive de vastes eschares et de l'amaigrissement, tout accuse le ressemblance clinique des deux affections ».

Tardieu, chez l'animal, porte directement au contact du 3e ventricule la toxine typhique, ou plus exactement l'antigène glucido-lipidique de Boivin, qui donne les mêmes résultats que l'endotoxine typhique brute. Il reproduit chez le chien ainsi traité la somnolence, puis un véritable tuphos, la catatonie même : « Le chien, écrit-il, reste debout, immobile; cherche-t-on à le pousser, il s'y oppose de toutes ses forces, et l'on voit ses muscles se tendre; il reste indéfiniment dans les positions inaccoutumées. » Il constate de l'hyperthermie, de l'amaigrissement, et parfois même de la diarrhée et la tuméfaction des plaques de Peyer.

Ainsi l'atteinte du diencéphale par la toxine typhique reproduit chez le chien tous les signes nerveux de la dothiénentérie.

Ces expériences tout à fait remarquables, qui parachèvent l'œuvre de Reilly, rejoignent les conceptions si clairvoyantes des premiers auteurs qui avaient été frappés des signes nerveux de la fièvre typhoïde et n'en retenaient que ce caractère au point de la désigner sous le nom de « fièvre lente nerveuse ».

En résumé, la pathogénie actuelle de la fièvre typhoïde, telle que Reilly et ses élèves l'ont établie, est donc la suivante : la fièvre typhoïde est une toxi-infection dont les toxines récemment découvertes par Vincent ont une double affinité intestinale et nerveuse. La toxine neurotrope touche avec électivité le système nerveux végétatif dont l'atteinte des relais supérieurs diencéphaliques explique les signes nerveux de la maladie (encéphalite à minima). Que cette intoxication centrale s'exagère, l'encéphalite typhique sera constituée. Les symptômes nerveux de la fièvre typhoïde et les manifestations encéphalitiques ne doivent donc pas être séparés, elles sont de même nature et sont la conséquence de l'atteinte du cerveau par la toxine typhique. Il est important de noter l'atteinte élective par celle-ci des formations grises diencéphaliques.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE DES ENCEPHALITES TYPHIQUES

Les nombreuses observations publiées d'encéphalites au cours de la fièvre typhoïde montrent une grande diversité d'aspects cliniques qui témoigent de localisations variées. En l'absence de constatation anatomique précise, les auteurs ont éprouvé de grosses difficultés à les classer. Comme nous le montrerons, parmi ces formes multiples, certaines paraissent réclamer une place de choix à côté d'autres d'intérêt tout à fait secondaire. Parmi elles, se place au premier rang la « forme mésocéphalique ». Déjà mise en vedette par May et Kaplan et mise en bonne place dans la classification de Stehelin, elle a été bien étudiée par Chalier et ses élèves Froment et Martin. Commentée par de nombreux cliniciens, elle a été tout récemment citée en première place dans la thèse de Mlle Benezit et le travail de Jambon et Chaptal. Les expérimentations de Tardieu confirment son importance en démontrant l'atteinte du mésocéphale dans l'intoxication du cerveau animal par la toxine typhique. Ainsi, le tableau nerveux habituel de la dothiénentérie, l'encéphalite à minima de Chalier et les encéphalites cliniquement constituées sont rattachées l'une à l'autre par une même localisation toxique. Ce qui variera, ce sera l'intensité du processus.

Quoi qu'il en soit de l'intérêt de cette forme, selon nous primordiale, nous ferons une étude d'ensemble des manifestations encéphalitiques décrites dans la fièvre typhoïde.

Puis nous verrons comment elles se groupent en clinique.

Nous relaterons sept observations de forme mésocépha-

liques étudiées dans le service de Clinique des maladies infectieuses qui nous permettront certaines conclusions fort intéressantes.

A. — *Etude analytique des symptômes encéphalitiques au cours de la fièvre typhoïde.*

Ils sont très variés, et leur classification peut être présentée de diverses façons, tenant compte : tantôt de leur localisation, tantôt de leur importance.

Nous brosserons rapidement le tableau des différents symptômes que nous présenterons en tenant compte de leur caractère de fréquence. Notre but n'est pas de reprendre une classification ancienne ou d'en proposer une nouvelle, mais de situer parmi les formes d'intérêt moindre celles qui caractérisent vraiment l'encéphalite typhique.

a) En premier, les **manifestations hypertoniques.**

Elles ont non seulement un grand intérêt de fréquence, mais aussi un intérêt d'ancienneté, car Louis signalait déjà chez les typhiques de la raideur, et il en avait pressenti la gravité, car il l'avait observée dans 16 cas un assez grand nombre de jours avant le terme fatal. Elles avaient aussi été l'objet de publications de Fritz, de Chedevergne, de Landouzy. Brouardel et Thoinot écrivaient que « la rigidité du tronc et du cou ou des extrémités, surtout aux membres supérieurs, rigidité continue ou spasmodique, appartient aux cas mortels ».

Mais, comme nous l'avons vu, c'est à la suite des travaux de May et Kaplan que les médecins purent avoir des notions précises sur la signification de la valeur pronostique de ces manifestations hypertoniques.

Caractères cliniques : Ces troubles apparaissent en pleine période d'état (fin du 2e septénaire-3e septénaire). Ils sont caractérisés par deux groupes de signes :

1° Des contractures permanentes localisées (trismus), ou généralisées, qui sont tout à fait rares.

2° Un état de rigidité du type parkinsonien, qui se traduit par de la contracture au niveau du cou, des membres inférieurs. Mais c'est surtout aux membres supérieurs que cet état de rigidité se manifeste : il existe lorsque l'on recherche les mouvements passifs de flexion de l'avant-bras sur le bras, de la raideur, et l'on retrouve le signe de la roue dentée (signe du bras de May et Kaplan).

Ces troubles du tonus musculaire peuvent être isolés, mais, le plus souvent, ils sont associés à du tremblement, à des mouvements involontaires (choréïques, athétosiques), à des phénomènes d'excitation (trismus, spasmes pharyngés), à des phénomènes paralytiques (surtout paralysie oculaire) ou à des troubles psychiques, à un état de tuphos intense réalisant une forme ataxo-adynamique. Ils réalisent très souvent, associés à du hoquet, du ptyalisme, une cachexie très rapide, au cours d'un syndrome typhique où la discrétion des signes intestinaux est tout à fait remarquable, une forme de pseudo-encéphalite léthargique qui avait frappé les auteurs.

L'importance de ces manifestations hypertoniques, qu'elles soient pures ou associées, est une importance pronostique. May et Kaplan, qui avaient observé trois cas mortels, insistent sur la valeur de cette résistance insolite aux mouvements des flexions et d'extension chez les typhiques. Cependant, récemment, Mlle Benezit, qui releva les observations publiées, note la fréquence avec laquelle une évolution plus favorable a été décrite. Nous-même, dans le service de notre Maître, le Professeur Damade, nous avons vu une forme hypertonique s'améliorer et guérir. Néanmoins, il faut concevoir la notion de la gravité pronostique de ce symptôme, qui a d'autant plus d'intérêt à être recherché qu'il est plus précoce.

Quelle est la signification de ces troubles ? L'identité clinique, avec la névraxite épidémique, où ces manifestations sont rattachées à l'atteinte des noyaux gris centraux, permet-elle de localiser au mésocéphale l'imprégnation toxique dans ces cas ? C'est ce que suggèrent May et Kaplan. Mais, comme

le note Stehelin, les documents anatomiques manquent. Cependant, il est logique de supposer réelle l'atteinte des noyaux striés dans cette forme hypertonique si comparable aux formes parkinsoniennes de l'encéphalite léthargique. Nous donnerons plus loin nos conclusions anatomo-pathologiques sur les cas que nous avons observés.

b) **Les manifestations catatoniques.**

La catatonie est un syndrome qui a été décrit en 1874 par Kahlbaum et qui a fait l'objet de nombreuses études. Incorporé par certains auteurs aux grandes synthèses psychiatriques : démence précoce (Kraeplin) et schizophrénie (Bleuler), elle fut rattachée par d'autres aux syndromes striés (Dide et Guiraud en France, Kleist en Allemagne).

Claude et Baruk, en 1926, reprirent la question et arrivèrent à la conception que la catatonie reposait sur une intrication de troubles psycho-moteurs ayant une origine organique vraisemblablement toxique. La démonstration en fut faite par de Jong et Baruk. Restait à préciser la nature étiologique de cette intoxication. Des publications multiples et de nombreuses expérimentations allaient montrer que l'intoxication typhique pouvait être une des causes du syndrome.

Déjà, en 1896, Bernheim (Nancy) avait attiré l'attention des cliniciens sur des faits de catalepsie constatés sur cinq typhiques. Dufour, en 1900, décrivait les états de cataleptohypertonie dans la fièvre typhoïde. Ces faits étaient repris dans la thèse de Latron en 1903. Delahet et Mercandier, en 1920, en présentaient un cas. Plus tard, May et Kaplan, Chalier et Froment, Martin, Stehelin, signalent ces états de « rigidité » qui sont tout à fait caractéristiques. En 1930, Schiff et Courtois rapportaient le cas d'un malade entré dans une typhoïde par un syndrome hébéphréno-catatonique. La même année, Claude, Baruk et Meignant, au cours d'une intoxication provoquée par une injection de toxine typhique chez un dément précoce, provoquaient un syndrome catato-

nique des plus nets. En 1934, Sicard, dans sa thèse, étudie le syndrome catatonique au cours des infections typhiques et colibacillaires. Il relate une observation très démonstrative. Depuis, les cas signalés se sont multipliés. Tout récemment, l'observation de Chavany, Bordet et Raimbault, insiste sur l'existence du syndrome catatonique au cours d'une encéphalite typhoïdique. Enfin, les expérimentations de Tardieu viennent en confirmer la réalité.

Ainsi, les manifestations catatoniques dans l'encéphalite typhique sont donc indiscutables dans certaines formes.

Rappelons rapidement les éléments du syndrome catatonique.

Ce syndrome comprend quatre symptômes principaux, selon Kahlbaum :

— la catalepsie, avec suppression de l'initiative motrice et conservation des positions passivement imprimées;

— du négativisme : le malade présente une raideur qui rappelle beaucoup plus une opposition énergique qu'une véritable contracture;

— de l'hyperkinésie : il y a des troubles du tonus musculaire, raideur extrêmement intense, rigidité extra-pyramidale;

— des troubles végétatifs caractérisés par de la sialorrhée, des troubles respiratoires et vasculaires, sudations exagérées.

Accessoirement, il peut s'adjoindre des perturbations de l'état mental : idées délirantes, exaltation affective, onirisme, autisme.

Dans l'encéphalite typhique, où ce syndrome a été retrouvé : tous les éléments ont été signalés : les auteurs ont noté la « persévération catatonique des attitudes » (May et Kaplan), des phénomènes de « catalepsie avec flexibilité cireuse des membres » (Toulouze, Courtois et Roubenowitch), du « négativisme » (Benezit), de la « persévération des attitudes et négativisme » (Chavany, Bordet et Raimbault), de « persévération cataleptique des mouvements » (Jambon et Chaptal).

La date d'apparition de ce syndrome catatonique s'observe au moment du 2e septénaire et survient tantôt brusquement, tantôt insidieusement.

Sa gravité dépend du degré d'imprégnation toxique du mésocéphale et son pronostic est celui des formes hypertoniques avec les réserves que nous avons faites.

c) **Les symptômes bulbaires.**

Par leur gravité et leur fréquence relative, les troubles bulbaires au cours de l'atteinte cérébrale par les toxines typhiques ont une importance considérable. Avec Stehelin, nous pouvons diviser leur étude en trois formes cliniques :

— la forme « bulbaire » de la fièvre typhoïde;
— le collapsus typhique;
— les signes d'atteinte des paires bulbaires au cours de l'encéphalite typhique.

La forme « bulbaire » de la typhoïde est très connue.

Elle est caractérisée par des troubles graves de la respiration :

— état d'anhélation avec tête renversée en arrière;
— dyspnée *sine materia;*
— de la tachycardie avec bruits du cœur sourds;
— de l'hyperthermie.

Ces troubles peuvent se compliquer de syncope et de mort subite, et déjà Dieulafoy, en 1877, à propos de la mort subite dans la fièvre typhoïde, faisait intervenir ce facteur bulbaire.

Le « collapsus typhique » : cet accès brusque survenant chez les typhiques, indépendamment de la gravité de leur affection, et dont le pronostic est le plus souvent bon, est caractérisé par une chute thermique brutale avec chute tensionnelle. De Brun, dans sa thèse, l'a rattaché à une déficience bulbaire brutale.

L' « atteinte des paires bulbaires » dans l'encéphalite typhique : tous les nerfs bulbaires peuvent être frappés, et de nombreuses publications en ont signalé l'atteinte.

Vago-spinal : Les paralysies laryngées, qui ont été décrites par Bailay et Mendel, Mollard et Bernard, Lublinsky, Collet, Vanysek, May et Kaplan, peuvent se traduire par deux sortes de troubles :

— des troubles respiratoires par paralysie des dilatateurs;

— des troubles de la phonation par paralysie des constricteurs.

Les spasmes du larynx peuvent se rencontrer et donner lieu à des crises de dyspnée paroxystique.

De même, des spasmes du pharynx et de l'œsophage réalisent une « forme hydrophobique » et ont été décrits.

On a noté des paralysies du voile du palais.

Glosso-pharyngiens et grand hypoglosse sont très rarement touchés.

Auditif : Son atteinte a été incriminée pour expliquer cette surdité si particulière à la fièvre typhoïde.

Ces troubles, qui atteignent les nerfs bulbaires, autrefois attribués à des lésions de névrite, sont actuellement rattachés à des lésions nucléaires, bien qu'il n'y ait eu aucune donnée anatomique. Ils ont fait l'objet d'une étude d'ensemble dans la thèse de Collet (1914).

d) **L'atteinte des autres nerfs crâniens.**

Nous n'insisterons pas beaucoup sur ces manifestations, qui sont assez exceptionnelles et que nous ne citons que pour brosser le tableau complet de l'atteinte encéphalitique au cours de la fièvre typhoïde. Parmi elles, cependant, les paralysies oculaires sont de beaucoup les plus importantes.

Paralysies oculaires : fréquemment associées à des troubles mentaux et réalisant la forme « *oculo-psychique* » étudiée par Chalier et Froment, Hervieux (1858), Fritz, Chedevergne, Landouzy (1930), mais déjà signalée par Lemierre, May et Collet (en 1912), par Delahet et Mercandier (1920), par Guillain et Barré.

Ces atteintes des nerfs moteurs de l'œil qui intéressent le moteur oculaire commun, le moteur oculaire externe, sont caractérisés :

— par du strabisme, par du ptosis, de la diplopie;
— par de l'impossibilité parfois des mouvements verticaux des globes oculaires.

Et, comme nous l'avons dit plus haut, ils sont souvent associés à du délire avec agitation ou, au contraire, une somnolence marquée.

Les paralysies faciales ont été rarement signalées.

L'atteinte du trijumeau a été observée et des formes avec trismus ont été décrites.

e) **Les manifestations cérébelleuses.**

Ces manifestations réalisent très souvent au cours de la période d'état, le plus souvent au déclin de la fièvre typhoïde, un syndrome d'ataxie aiguë du type cérébelleux, tableau connu depuis Westhphall et Ebstein, repris plus tard dans la thèse de Decourt.

Le tableau est constitué :

— très rarement, par l'apparition de quelques symptômes isolés de la série cérébelleuse (nystagmus, dysmétrie);
— en général, par le syndrome complet d'ataxie; état soudain rappelant en aigu la sclérose en plaques » (Stehelin);
— très souvent, associé à des parésies, à des paralysies des nerfs crâniens, à du tremblement intentionnel, à des troubles de la parole et, ce qui est caractéristique, à des phénomènes spasmodiques.

Ces tableaux de « sclérose en plaques » typhiques sont bien connus, et les auteurs qui les décrivent observent l'évolution suivante :

En règle, ces phénomènes cérébelleux spastiques sont « transitoires et abortifs » (Chalier et Froment). Ils évoluent donc vers la guérison.

Mais, plus rarement, le syndrome va présenter une évolution chronique et lentement progressive, réalisant le type de la sclérose en plaque post-typhique (observation de Cannon, 1904).

f) **Les manifestations corticales.**

Elles sont en fait assez exceptionnelles au cours de l'encéphalite typhique, car elles ressortissent plutôt du ramollissement ou de l'hémorragie.

1° On peut observer des *hémiplégies :* leur étude a été l'objet de nombreux travaux (Nothnagel, Murchison, West, Colmet et Schneider; surtout de Landouzy, qui rassembla les observations; plus récemment, Descomps, Barié et Lian, Ceston, Euzière, Sauvage, Dumas et Bernheim, Verger, Schiff et Courtois, Lorando et Catacouzinos).

Mais Chalier et Froment notent, en 1930, que, parmi les nombreuses observations publiées, « un petit nombre seulement ressortissent à l'encéphalite, les autres s'expliquent par l'existence d'artérite, de néphrite et d'endocardite typhique ».

Leurs caractères, selon les auteurs lyonnais, seront les suivants :

— apparition précoce rare;
— hémiplégie à rétrocession rapide;
— absence chez le malade de toute lésion cardiaque (pour éliminer les embolies);
— absence de lésions rénales (urémies).

Leur pronostic serait donc relativement favorable.

2° On signale des *aphasies :* Les observations en sont fréquentes (Weisse, Trousseau, Landouzy, Steinhal, Henoch) :

— tantôt aphasies vraies associées ou non à une hémiplégie;
— tantôt troubles du langage isolés.

Ils s'observent surtout chez l'enfant, s'installent avec soudaineté.

Ils guérissent de façon constante progressivement. A leur sujet, les auteurs discutent : Madeleine Benezit se demande si ces troubles témoignent bien d'une encéphalite : ou bien s'ils sont l'élément d'un tableau général d'inhibition profonde, ou bien si on a affaire à de véritables « confus mentaux » ?

3° *Epilepsie* : Symptomatique ou séquelle de l'encéphalite typhique. Les convulsions au cours de la fièvre typhoïde sont des faits bien connus (Chalier et Juille, Barrié et Lian), de simples lésions encéphalitiques peuvent être parfaitement la cause de ces états épileptiques : Wimmener, de Copenhague, l'a parfaitement établi.

Elles sont tardives, quelquefois terminales, au cours de la dothiénentérie. Elles ont le caractère d'être tenaces et durables.

g) **Les manifestations psychopathiques.**

A côté de la forme mésocéphalique, ce sont les syndromes psychiques qui prennent la seconde place par suite de leur fréquence au cours de l'encéphalique typhique. Citons à ce point de vue la statistique la plus récente, celle de Jambon et Chaptal. Ces auteurs, sur 450 cas de fièvre typhoïde observés en dix ans, relèvent 11 cas d'encéphalite psychosique, soit 2,5 p. 100.

Elles sont connues depuis longtemps; les anciens auteurs savaient que la fièvre typhoïde est une des pyrexies qui exercent le plus d'influence sur les fonctions psychiques, au point que « certains auteurs ont été jusqu'à affirmer qu'aucun typhique ne possède un intélect intact » (Mad. Benezit).

Leur intérêt vient de leur fréquence, mais aussi de ce que parfois elles égarent le diagnostic, revêtant l'allure de maladie mentale.

Caractères cliniques de ces troubles .

1° Tantôt, ils sont associés à d'autres manifestations encéphalitiques. Nous avons dit un mot de la forme oculo-psy-

chique, qui est marquée par la coexistence de paralysies oculaires et de troubles psychiques. Ils sont associés à des troubles du langage ou au syndrome catatonique.

2° Tantôt, ils sont purs et isolés, ce sont eux que nous esquisserons dans leur ensemble. On peut les observer à toutes les périodes de la dothiénentérie.

Au début, dans le premier septénaire, on peut observer, comme premiers signes, des délires aigus, survenant le plus souvent après quelques jours de maladie. Ce délire aigu initial peut faire errer le diagnostic (Courtois, Schiff et Garnier).

Au cours du second septénaire, au moment de la période d'état, peuvent survenir :

— en outre du « tuphos », dont l'origine mésocéphalique a été prouvée par les expérimentations de Tardieu et que nous ne classons pas parmi ces formes psychiques;

—un syndrome mental caractérisé par de la confusion mentale, à laquelle peuvent s'ajouter des délires variés (idées fixes, délire mégalomaniaque, délire hallucinatoire, délire incohérent, délire anxieux). Ce tableau peut se rapprocher parfois de la démence précoce (Schiff et Courtois ont décrit une forme hébéphréno-catatonique).

Un cas de Jambon et Captal s'est présenté comme une encéphalite azotémique.

Dans le service de clinique des maladies infectieuses, notre maître, M. le Professeur Damade , avec son élève Léger, a vu évoluer au cours d'une fièvre typhoïde compliquée de troubles psychiques un véritable syndrome de Korsakoff.

Pendant la convalescence, où le diagnostic est plus facile, toute la gamme des troubles psychiques a pu être observée : puérilisme mental, lacunes, gâtisme, troubles de la mémoire, et même la confusion mentale.

Des états démentiels post-typhiques ont même été signalés.

Quel est le *pronostic* de ces manifestations psychiques ?

Il s'avère moins sombre que celui des formes hypertoniques, mais des séquelles sont signalées.

Le plus souvent, elles sont peu pénibles et consistent en troubles de la mémoire.

Elles s'amendent avec une remarquable facilité.

Les états durables de déficience mentale accentuée sont exceptionnels.

b) **Formes à expressions méningées.**

Ces formes, qui sont décrites par Mad. Benezit, Jambon et Chaptal, sont des syndromes encéphalo-méningés.

Ils sont caractérisés par un tableau méningé :

— céphalalgies-rachialgies;

— signe de Kernig.

Mais le liquide céphalo-rachidien est clair et normal, ou peut présenter une lymphocytose discrète. Il est toujours stérile.

Il faut donc les distinguer des formes méningées, de la fièvre typhoïde, qui réalisent le tableau classique de méningo-typhus. Leur diagnostic est difficile avec la méningite tuberculeuse. Leur pronostic est favorable; ce qui conditionnera la gravité du pronostic, ce sera son association possible aux autres manifestations encéphalitiques (psychosiques, cérébelleuses, corticales, surtout extra-pyramidales).

B. — *Modalités cliniques de l'encéphalite typhique.*

Nous avons fait l'analyse des manifestations variées que présentent les malades atteints d'encéphalite typhique, nous allons rappeler les modalités selon lesquelles elles se groupent pour constituer des tableaux cliniques.

Il est classique, depuis Hugues et Audemard, de les présenter suivant deux grands types cliniques (Stehelin) :

a) l'encéphalo-typhus sans dothiénentérie;

b) la fièvre typhoïde avec manifestations encéphalitiques.

Brossons rapidement l'allure clinique de ces deux grands en-têtes cliniques :

a) **L'encéphalo-typhus** (plus rare que la forme suivante).

Le début est brusque et se traduit par le tableau d'un syndrome encéphalitique soudain.

Tantôt c'est un syndrome mental, véritable typhopsychose qui ouvre la scène.

Tantôt c'est un état de confusion mentale avec désorientation dans le temps et l'espace, souvent associé à des délires variés ou à des crises convulsives.

Après ce début, qui évoque tout autre étiologie que l'étiologie ébertienne, *dans la majorité des cas*, après deux à trois jours, les signes de dothiénentéric apparaissent : le délire initial cède la place au tuphos, la diarrhée survient, les taches rosées lenticulaires et la splénomégalie se manifestent. Mais ce tableau reste grave, des phénomènes bulbaires et l'hyperthermie viennent le plus souvent emporter le malade au cours d'un tableau d'ataxo-adynamie.

Plus rarement, les signes de la dothiénentérie n'apparaissent pas et le tableau de l'encéphalo-typhus reste pur, rappelant celui de l'encéphalite épidémique. Seuls les examens de laboratoire en apporteront les éléments de diagnostic différentiel.

Quoi qu'il en soit, le pronostice de cette forme est grave.

b) **La fièvre typhoïde avec manifestations encéphalitiques.**

C'est le tableau habituel auquel nous devons la riche documentation publiée par les auteurs qui ont décrit les encéphalites typhiques et sur laquelle nous ne reviendrons pas.

Les classifications proposées de ces formes cliniques sont nombreuses : Gueguen, Chalier et Froment, Stehelin surtout, et plus près de nous Jambon et Chaptal, ont présenté les tableaux cliniques de l'encéphalite typhique sous des rubriques diverses.

Nous pouvons, avec ces auteurs, considérer divers stades suivant l'intensité :

1° *L'encéphalite à minima* : « *le tuphos* » réalise le syn-

drome nerveux habituel de la fièvre typhoïde, c'est le problème pathogénique de tuphos appliqué à la clinique.

Comment ne pas concevoir la réalité du syndrome encéphalique devant un sujet prostré, indifférent à tout, le facies inexpressif, dur d'oreille, présentant de la céphalée, très souvent du délire. Ce syndrome de « tuphos », si caractéristique de la maladie, et que Tardieu, après Reilly, a si bien établi comme la conséquence d'une atteinte par la toxine typhique du diencéphale, est donc bien une atteinte encéphalitique légère.

On en connaît les diverses modalités cliniques et son pronostic relativement favorable.

Ce qui nous paraît intéressant de souligner, c'est la prédilection de la toxine typhique pour le mésocéphale qui, même dans cette atteinte légère par le processus encéphalitique, est touché de façon élective.

2° *La forme ataxo-adynamique* réalisera un degré de plus dans l'échelle de gravité de l'atteinte par la toxine du mésocéphale et plus particulièrement du diencéphale, relais supérieurs du système neuro-végétatif dont les fonctions seront perturbées (sommeil, régulation thermique, régulation trophique, etc.).

Le tuphos, dans cette forme, est intense, ou bien le malade présente un délire intense et furieux.

Il existe de la carphologie, des mouvements involontaires, parfois choréo-athétosiques, parfois même de la raideur des bras.

Il y a de l'hyperthermie, de la tachycardie, une cachexie rapide et des troubles sphinctériens.

Le pronostic est beaucoup plus grave que dans la forme précédente, et la mort survient souvent dans le coma.

3° *La forme mésocéphalique proprement dite* : cette forme décrite, comme nous l'avons vu, par May et Kaplan, constitue le degré majeur d'atteinte par la toxine neurotrope du mésocéphale.

Elle apparaît vers la fin du second septénaire et se traduit au début par un signal-symptôme capital, c'est l'apparition du signe de la raideur du bras.

Très rapidement, le tuphos fait place à une véritable somnolence, et un état de catatonie se manifeste avec persévération des attitudes. Bientôt le coma s'installe et la mort survient dans l'adynamie.

Cependant une note de l'atteinte du mésocéphale peut se traduire au milieu de ces symptômes généraux : ce sont des paralysies oculaire ou laryngée.

Quoi qu'il en soit, nous y avons déjà insisté : le pronostic est grave et l'évolution, à quelques exceptions près, se fait presque toujours vers la mort.

4° A côté de ces formes, qui ont non seulement un intérêt considérable de fréquence, mais surtout un intérêt pathogénique, car elles traduisent l électivité de la toxine typhique pour le mésocéphale, le processus encéphalitique peut donner lieu aux autres formes. Nous ne ferons que les citer :

— *La forme bulbaire*, caractérisée par des troubles respiratoires, de la tachycardie, de l'hyperthermie et des spasmes intenses (trismus, pharyngo-laryngé). La mort est de règle dès le début de la période d'état;

— *La forme cérébello-spastique* : généralement, le tableau de l'ataxie aiguë à début soudain par de l'asynergie, adiadococinésie, dysmétrie, nystagmus, des troubles de la parole et des tremblements rares. Le pronostic de cette forme est meilleur, et la guérison est fréquente sans séquelle;

— Les formes corticales : hémiplégies, aphasies, épilepsie;

— *Les formes à symptomatologie méningée*, dont nous avons déjà vu la difficulté de diagnostic avec le méningo-typhus et les méningites d'autre nature (bacillaires, méningococciques).

En conclusion :

L'encéphalite typhique est riche de symptômes variés, qui sont fonction de l'atteinte des diverses parties de l'encéphale.

Mais un point reste acquis, c'est l'importance de l'atteinte par la toxine typhique du mésocéphale. Non seulement elle explique le syndrome nerveux habituel de la dothiénentérie, réalisant sans conteste une encéphalite à minima, mais elle explique aussi la fréquence des formes « aggravées » de cette forme légère habituelle et qui constituent à proprement parler la forme mésocéphalique. A notre sens, elle réalise la forme typique de l'encéphalite typhique.

Bien entendu, le processus encéphalitique, comme dans toutes les encéphalites dues à d'autres toxines ou à d'autres virus, pourra se localiser ailleurs et donner lieu aux formes multiples que nous avons esquissées. Mais toujours la note mésocéphalique dominera et sera au premier plan.

CHAPITRE IV

FORMES MESOCEPHALIQUES OBSERVEES DANS LE SERVICE DE CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES

Il nous a été donné d'observer dans le service de notre Maître le Professeur Damade, au cours des années 1942-1943, un nombre important de fièvres typhoïdes.

En effet, en 1942, 68 malades atteints de dothiénentérie y ont été traités, dont 18 hommes et 50 femmes. En 1943, le nombre en fut plus considérable, puisque 165 typhiques, dont 57 hommes et 108 femmes, entrèrent dans le service.

Parmi ces 233 cas, nous avons vu évoluer 9 cas de complications nerveuses, dont l'une ressortissait à une hémorragie pédonculaire, une autre à une hémorragie méningée. Les sept autres réalisèrent des encéphalites et peuvent être classées dans le cadre des formes mésocéphaliques individualisées par May et Kaplan. Ces sept cas, dont nous relaterons les observations plus loin, présentèrent une énorme gravité, puisque six d'entre eux se terminèrent pas la mort. *Si l'on dresse la statistique de la mortalité des typhiques du service* au cours de ces années, on constate que, sur 233 malades, 30 moururent de complications variées, ce qui représente une mortalité générale de 12,8 p. 100. Sur ce pourcentage assez élevé, la mortalité par encéphalite typhique, qui compte donc 6 cas sur 30, réalise un taux de 20 p. 100.

De cette statistique il ressort avec évidence : d'une part, la fréquence accrue au cours de ces dernières années de l'encéphalite typhique; d'autre part, la gravité exceptionnelle de cette complication, devant laquelle le médecin est pratiquement désarmé.

Nous avons pu réaliser l'autopsie de 5 de ces sujets morts d'encéphalite et faire des observations qui nous ont paru dignes d'être présentées, car nous avons systématiquement retrouvé la réalité de l'atteinte du diencéphale par le processus toxique.

Observation I.

(Autopsie protocole n° 84.)

B... (Marie), 31 ans, entre dans le service de clinique des maladies infectieuses le 29 mai 1942, où elle est transéatée du service de salubrité (M. David-Chaussée) pour un syndrome infectieux d'allure typhoïde.

Fatiguée depuis une dizaine de jours, elle avait présenté durant cette période de la céphalée, de l'insomnie, des troubles digestifs sans caractère et une température progressivement croissante, qui atteint 40 degrés le 28 mai.

A son arrivée dans le service, elle présente un état de légère prostration; elle se plaint de céphalées violentes; sa température est de 40°4. Elle ne présente ni diarrhée ni douleurs abdominales.

Elle répond parfaitement aux questions et raconte aussi parfaitement l'histoire de sa maladie.

L'examen pratiqué le 29 mai décèle un très léger état d'adynamie, une langue saburrale au centre, rosée sur la pointe et les bords. Il n'y a pas d'angine de Duguet.

L'abdomen est météorisé; on n'y découvre pas de taches rosées lenticulaires. La palpation ne révèle pas de douleurs ni de gargouillement de la fosse iliaque droite. Le foie est normal, la rate percutable sur trois travers de doigt. On trouve à l'auscultation quelques râles sibilants au niveau de la base gauche, des bruits du cœur rapides, mais bien frappés. La tension artérielle est de : Mx. 12,5; Mn. 19,5; Io, 2.

A cette date, l'examen du système nerveux est négatif.

Dans les urines, rien d'anormal n'est signalé, sauf la présence d'acétone et qu'une forte quantité d'urobiline.

L'hémoculture est positive pour un bacille ayant les caractères morphologiques et culturaux du bacille d'Eberth. Le sérodiagnostic est négatif.

L'hémogramme révèle un taux d'hémoglobine de 80 %.

5.000 globules blancs avec la formule suivante :

77 p.100 de polynucléaires neutrophiles;
12 p. 100 de monocytes;
11 p. 10 de lymphocytes,

et un chiffre d'hématies à 5.000.000.

Le B.-W. et le Meinicke sont négatifs.

L'urée sanguine est de 0,52 par litre.

La malade est traitée par la glace sur le ventre, l'uroformine *per os*, des toniques cardiaques (solucamphre) et par l'alimentation aux bouillies maltées.

Le 30 mai, l'état de la malade s'est peu modifié. La température ébauche une légère rémission à 38°2; le pouls est à 104. On ne note qu'une accentuation des signes de bronchites.

Le 31 mai, la température remonte à 40 degrés, tandis que l'on constate l'augmentation de l'adynamie et l'installation progressive du tuphos.

Le 1er juin, l'obnubilation s'est accrue et devient intense. L'examen ne révèle rien de plus que les jours précédents, sauf l'accentuation du ballonnement abdominal et l'apparition de selles diarrhéiques. La température descend à 38 degrés. Le pouls reste à 102.

Le 2 juin, une nette aggravation de l'état général est notée et des signes nouveaux attirent l'attention.

La malade, très prostrée et obnubilée, ne répond plus aux questions. Elle présente de la polypnée avec ébauche de Cheynes-Stockes. Les signes pulmonaires demeurent inchangés. Le cœur présente des signes d'atteinte myocardique avec disparition du premier bruit à la base. La tension artérielle est de : Mx, 11; Mn, 8, avec un indice de 1,5.

L'examen du système nerveux est très instructif.

En plus de l'obnubilation, on note l'existence de troubles catatoniques avec persévération des attitudes imprimées au bras.

Il existe de la raideur des membres supérieurs dans la flexion passive des avant-bras sur les bras, avec ébauche de roue dentée.

Il y a de la raideur de la nuque, mais sans signe de Kernig. Pas de troubles pupillaires ni de signes d'atteinte des nerfs crâniens.

Une ponction lombaire donne les résultats suivants :

0,40 élément cellulaire à la cellule de Nageotte;
0,16 d'albumine;
8,20 de chlorures;
0,67 de glucose;
0,30 d'urée.

Benjoin colloïdal : 000.001. 221.221.000.

On élimine ainsi le diagnostic de méningite, et celui d'encéphalite est posé (hyperglycorachie).

On fait à la malade une injection intraveineuse d'un quart de milligramme d'Ouabaïne et on lui fait un abcès de fixation.

Le 3 juin, la température est à 38°4. Le pouls est à 124. La torpeur est intense, la malade dans le coma. La respiration est rapide, superficielle. La catatonie et la raideur persistent. Il y a des troubles nets de la déglutition, la malade ne peut plus avaler. La tension artérielle est à : Mx, 11; Mn, 7.

Le 4 juin, la dissociation du pouls et de la température s'accentuent. La malade meurt dans la soirée dans un état de collapsus cardio-vasculaire.

En résumé, chez une malade de 31 ans, en pleine période d'état d'une fièvre typhoïde apparaît un syndrome encéphalitique caractérisé par un tuphos intense allant jusqu'au coma, par des signes qui témoignent de l'atteinte du mésocéphale : la raideur extra-pyramidale avec le signe du bras de May et Kaplan et la catatonie. Et, justifiant le pronostic sévère impliqué à cette localisation, la mort survient quatre jours après l'installation de ces troubles.

Observation II.

(Autopsie protocole n° 137.)

Bord... (Gina), 22 ans, femme de ménage, entre dans le service de clinique des maladies infectieuses le 27 octobre 1942, salle 1, avec le diagnostic clinique de fièvre typhoïde.

Le début des troubles s'était manifesté le 21 octobre par l'apparition de céphalées, d'épistaxis, de fatigue anormale. La température, régulièrement prise, s'était élevée progressivement, pour atteindre 40 degrés le 24 octobre.

A cette date, son médecin, le docteur Lamou, constate du météorisme abdominal, suspecte une dothiénentérie et conseille l'hospitalisation dans le service du Professeur Damade.

A son entrée, la malade a bon facies; elle présente un léger tuphos avec un peu d'agitation. La température est à 40 degrés. Le pouls, dicrote, bat à 100 pulsations. Elle répond très bien aux questions et n'a pas de confusion mentale ni de désorientation.

L'examen de cette femme révèle un abdomen météorisé sans taches rosées lenticulaires, de la sensibilité au niveau de la fosse iliaque droite sans gargouillement, un foie normal et une rate percutable.

Le cœur présente des bruits mous avec disparition du premier bruit à la base. La tension artérielle est de : Mx, 13; Mn, 6; Io, 4. Une très légère submatité de la base droite et quelques râles crépitants fins révèlent une congestion pulmonaire à ce niveau.

A cette époque, il n'existe aucun signe d'atteinte nerveuse, sauf le tuphos.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

— Dans les urines, il y a 0,01 d'albumine et une forte quantité d'acétone.

— La numération globulaire donne :

80 p. 100 d'hémoglobine;
5.000 leucocytes;
4.030.000 hématies.

— La formule hémo-leucocytaire donne :

76 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;
21 p. 100 de monocytes;
3 p. 100 de lymphocytes.

— L'hémoculture est positive pour le bacille d'Eberth.

— Le sérodiagnostic est négatif.

La malade est mise au traitement habituel.

Les jours suivants, 28, 29 et 30 octobre, la température reste en plateau autour de 40 degrés, et peu de changement est noté dans l'état de la malade, sauf l'accentuation de l'agitation.

Le 1er novembre, une obnubilation marquée fait suite à cette agitation; la malade répond mal aux questions, la diarrhée est profuse et il y a incontinence urinaire.

A ce moment, la température descend à 39 degrés, tandis que le pouls s'accélère à 120.

Le 2 novembre, on constate l'accentuation de la stupeur, qui réalise tout à fait un état ataxo-adynamique; des troubles de la déglutition sont notés.

La température, continuant sa chute, est à 38 degrés.

Le pouls reste accéléré, à 120.

A cette date, l'hémogramme s'était modifié et donnait :

Hémoglobine, 80 p. 100;
Leucocytes, 4.960, avec :
62 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;
14 p. 100 de monocytes;
26 p. 100 de lymphocytes.

Le médullogramme révélait :

Hémocytoblastes, 1 p. 100;
Myélocytes neutrophiles, 45 p. 100;
Myéloblastes, 11 p. 100;
Myélocytes éosinophiles, 5 p. 100;
Polynucléaires neutrophiles, 14 p. 100;
Erythroblastes orthochromatophiles, 4 p. 100;
Erythroblastes polychromatophiles, 4 p. 100;
Mégakaryocytes, 6 p. 100.

On fait à la malade une médullo-transfusion sternale avec de la moelle sternale prélevée sur un convalescent de fièvre typhoïde. L'intervention est bien supportée.

Le lendemain, 3 novembre, le tuphos reste profond, la malade, les yeux grands ouverts, est dans la stupeur la plus complète; il existe un certain état de catatonie, mais sans phénomène d'hypertonie. Elle ne parle pas, ne reconnaît personne. La température, qui, le matin, est à 39 degrés, tombe le soir à 38 degrés. Le pouls diminue de fréquence et bat à 96.

L'examen sanguin montre à cette date :

Hémoglobine, 80 p. 100;
Hématies, 4.100.000;
Leucocytes, 4.900, avec :
76 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;
20 p. 100 de monocytes;
4 p. 100 de lymphocytes.

Le 4 novembre, le tuphos est intense; la malade ne peut plus déglutir, la langue est rôtie; la température est à 38°2; le pouls est à 140. La diarrhée profuse. De nombreuses taches rosées sont notées.

Le cœur présente un rythme embryocardique; la tension artérielle est de : Mx, 11; Mn, 6; Io, 1.

On trouve cette fois le phénomène de la roue dentée au niveau du bras, avec flexibilité cireuse et persévération catatonique des attitudes.

Une nouvelle médullo-transfusion est faite à la malade.

La formule sanguine est alors la suivante :

Hémoglobine, 80 p. 100;
Hématies, 3.472.000;
Leucocytes, 4.900, avec :
62 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;
2 p. 100 de polynucléaires éosinophiles;
22 p. 100 de monocytes;
14 p. 100 de lymphocytes.

Le médullogramme révèle :

Hémocytoblastes, 6 p. 100;

Myélocytes neutrophiles, 27 p. 100;
Myélocytes basophiles, 3 p. 100;
Myéloblastes, 3 p. 100;
Polynucléaires neutrophiles, 36 p. 100;
Lymphocytes, 7 p. 100;
Erythroblastes orthochromatophiles, 6 p. 100;
Erythroblastes polychromatophiles, 10 p. 100;
Hémohistioblastes, 1 p. 100;
Mégaloblastes, 1 p. 100.

Le 5 novembre, la malade est dans le coma; le pouls, accéléré, à 120, est nettement dissocié d'avec la température, qui est tombée à 38°4. La respiration, rapide, est superficielle; l'incontinence sphinctérienne totale.

La mort survient le soir.

Somme toute : Chez une typhique de 22 ans, au cours du deuxième septénaire, un état ataxo-adynamique grave, compliqué de signes d'atteinte mésocéphalique (raideur extra-pyramidale, catatonie), se termine par la mort. La médullo-transfusion de moelle de convalescent n'amène aucune amélioration.

Observation III.

(Autopsie protocole n° 97.)

Mar... (Jeanne), 36 ans, est adressée au service de clinique des maladies infectieuses le 3 juillet 1942 par M. le Professeur agrégé P. Broustet, avec le diagnostic de fièvre typhoïde grave.

L'histoire de cette malade est simple : elle contracte la maladie en soignant son mari, atteint de typhoïde depuis un mois, et manifeste les premiers signes vers la fin du mois de juin 1942 : céphalées, asthénie et ascension progressive de la température, qui atteint 40°4 le 28 juin. Le 1er juillet, elle fait une petite hémorragie intestinale qui décide son médecin à l'adresser au service de M. le Professeur Damade.

A son arrivée, le 3 juillet, la malade est dans le tuphos, avec délire incessant, qui rend tout interrogatoire impossible. La température est à 38°2, le pouls à 120. L'hémorragie intestinale est arrêtée.

La langue est saburrale; il n'y a pas d'angine de Duguet.

L'abdomen est météorisé, sans taches rosées, légèrement sensible au niveau de la fosse iliaque droite, où il existe des gargouillements.

Le foie est de volume normal, la rate percutable.

Le cœur est normal; la tension artérielle : Mx, 15; Mn, 6, avec un indice de 2.

Il existe une congestion pulmonaire bilatérale avec matité et râles crépitants au niveau des deux bases.

Le système nerveux, exploré, montre, en plus du tuphos et du délire signalés, de la carphologie, des signes d'hypertonie avec contracture des bras.

Dans les urines, on trouve 0,15 d'albumine; ni sucre ni acétone

L'hémogramme donne :

80 p. 100 d'hémoglobine;

3.200 globules blancs;

3.400.000 hématies,

avec la formule hémo-leucocytaire suivante :

78 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;

12 p. 100 de monocytes;

10 p. 100 de lymphocytes.

Le B.-W. et le Meinicke sont négatifs.

L'hémoculture et le sérodiagnostic sont positifs pour le bacille d'Eberth.

Le traitement consiste en glace sur le ventre et la tête, ventouses scarifiées aux deux bases pulmonaires, injections d'ouabaïne intraveineuse et de sérum salé sous la peau.

Le 4 juillet, la température est à 40 degrés, le pouls à 130. L'état s'est nettement aggravé; la malade est dans le tuphos complet. Au délire a succédé une stupeur totale; la déglutition est impossible. L'hypertonie est à nouveau notée.

La malade meurt dans la soirée.

En résumé : Chez une malade de 36 ans, en pleine période d'état de dothiénentérie, un état grave d'encéphalite se traduit par de l'ataxo-adynamie et des signes d'atteinte mésocéphalique qui l'emportent en deux jours.

Observation IV.

(Autopsie protocole n° 93.)

B... (Catherine), âgée de 31 ans, entre dans le service le 15 juin 1942 pour une fièvre typhoïde. La malade, très prostrée, ne peut répondre aux questions, et sa famille nous fait connaître les circonstances de début de la maladie.

Le début remontait à une quinzaine de jours et s'était traduit par de la céphalée, de l'asthénie, des troubles digestifs avec diarrhée et une température assez irrégulière, qui atteint 40 degrés le 11 juin. A ce moment, l'état typhoïde s'installe et l'état général devient si alarmant que son médecin décide de la faire hospitaliser.

A son entrée, le 15 juin, la malade présente un état ataxo-adynamique; très prostrée, elle ne répond à aucune question; les lèvres sont fuligineuses et la langue rôtie.

La température est de 39°4, le pouls à 120.

L'abdomen, peu météorisé et couvert de taches rosées, ne montre ni sensibilité ni gargouillement.

Le foie est normal, la rate percutable.

Le cœur révèle des bruits assourdis. La tension artérielle est de: Mx, 10; Mn, 7, avec indice 2.

Il existe une bronchite diffuse.

La raideur hypertonique des membres supérieurs est nette, il existe de la raideur de la nuque mais sans signe de Kernig.

Les urines sont normales.

Le B.-W. est négatif.

L'urée sanguine est de 0,18 par litre.

L'hémogramme donne :

80 p. 100 d'hémoglobine;

3.900.000 hématies;

4.000 leucocytes,

avec la formule hémo-leucocytaire suivante :

56 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;

36 p. 100 de monocytes;

8 p. 100 de lymphocytes.

L'hémoculture et le séro-diagnostic sont positifs pour le bacille d'Eberth.

Dès son arrivée, le traitement suivant est institué : glace sur l'abdomen, injection intraveineuse d'ouabaïne et sérum physiologique sous-cutané.

Le 16 juin, la température s'abaisse à 38 degrés; le pouls reste accéléré, à 120.

L'état général est toujours grave, mais les signes de déshydratation s'améliorent; la langue est humide, les yeux moins excavés.

Les signes d'hypertonie persistent.

On continue le même traitement.

Le 17 juin, la température est à 38 degrés, le pouls à 112. La malade sort un peu de sa prostration; elle répond un peu aux questions posées avec insistance, mais on note du délire et des signes d'hypertonie extra-pyramidale.

Le 20 juin, aucun changement n'est signalé.

Le 21 juin, brusquement, la température remonte à 40 degrés; le pouls reste accéléré; à nouveau, la prostration s'installe, la malade ne répond plus; une eschare sacrée apparaît.

Le 22 juin, la température descend à 37 degrés. Le pouls, toujours accéléré, a 120 pulsations.

La malade est dans le coma; la déglutition est impossible; la respiration devient stertoreuse; l'eschare s'étend.

Le 22 juin au soir, la malade meurt dans cet état comateux.

Voici donc l'observation d'une jeune femme de 31 ans, qui, vers la fin du deuxième septénaire d'une fièvre typhoïde, présente une encéphalite mortelle dont les signes attirent l'at-

tention du côté du mésocéphale (raideur extra-pyramidale) et plus particulièrement du côté du diencéphale (tuphos accentué, signes de déshydratation, irrégularités thermiques, irrégularités cardio-vasculaires et troubles trophiques).

Observation V.

(Autopsie protocole n° 220.)

Del... (Lucien), 34 ans, entre à la clinique des maladies infectieuses le 26 juillet 1943 avec le diagnostic de dothiénentérie.

Le malade, très prostré, raconte avec difficulté que le début de sa maladie remonte à trois semaines environ. Il avait présenté des céphalées violentes, une fatigabilité de plus en plus marquée, et, bien qu'il se sentît fébrile, ne prit sa température que le 22 juin, qui, à cette date, est à 40 degrés. Une hémorragie intestinale légère survenue le 25 juillet fait porter le diagnostic de fièvre typhoïde et il est adressé au service.

A son arrivée, le sujet est dans le tuphos complet; sa température est à 40 degrés; le pouls est de 54 pulsations. La diarrhée est profuse, l'hémorragie intestinale arrêtée.

La langue, sèche, est saburrale.

L'abdomen, peu météorisé, ne présente pas de taches rosées. Il est souple et révèle quelques gargouillements.

Le foie est normal, la rate percutable.

Le cœur présente des bruits rapides, avec assourdissement du premier bruit. La tension artérielle est de : Mx, 15; Mn, 7, et indice 4.

Il existe de la bronchite diffuse.

Le système nerveux est à ce moment indemne en dehors de la prostration et de l'adynamie.

Le soir même de son arrivée, des selles hémorragiques sont émises à nouveau.

On met en œuvre la thérapeutique habituelle associée aux médications antihémorragiques (ergotine, hémocoagulène).

Le 27 juillet, la température est à 40°6, le pouls dicrote. L'état reste inchangé; l'hémorragie, par contre, a cessé.

Les urines contiennent 0,20 d'albumine.

Le sédiment présente d'assez nombreux leucocytes et de rares cellules épithéliales, mais pas de cylindres.

L'urée sanguine est de 0,60 par litre.

L'hémogramme donne :

80 p. 100 d'hémoglobine;

5.340.000 hématies;

4.600 leucocytes,

avec la formule suivante :

40 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;

36 p. 100 de lymphocytes;

16 p. 100 de monocytes.

L'hémoculture est positive pour le bacille d'Eberth.

Le séro-diagnostic T.A.B. négatif.

Le 29 juillet, la température est à 40 degrés, le pouls est à 120. La prostration est très accusée, les yeux sont grands ouverts et on constate l'apparition d'une raideur très nette au niveau des membres supérieurs.

Le 30 juillet, la température est à 40°4, le pouls à 120. La prostration a fait place au coma; la respiration est stertoreuse, la déglutition impossible.

La contracture extra-pyramidale des membres supérieurs persiste.

On fait une injection de sulfate de magnésie à 15 p. 100 intraveineux.

L'exitus survient à 14 h. 30.

Nous assistons ici à l'apparition chez un homme jeune (34 ans), au cours de la période d'état d'une fièvre typhoïde compliquée d'hémorragie intestinale, d'un tuphos profond et des signes d'atteinte de l'encéphale où prédomine encore la contracture extra-pyramidale.

Nous insisterons plus loin sur la thérapeutique par le sulfate de magnésie par la voie intraveineuse, que nous avons, dans ce cas, pratiquée sans résultat.

Observation VI.

(Sans autopsie.)

Mme S .. (Lucile), 38 ans, est adressée le 10 mars 1943, par son médecin, au service de M. le Professeur Damade, au vingt-cinquième jour d'une paratyphoïde β compliquée de phénomènes nerveux graves.

L'entourage de la malade nous fait connaître que, après une quinzaine de jours de malaises imprécis, s'installe le 21 février un état fébrile qui s'accentue progressivement pour réaliser un plateau thermique à 39 degrés, 40 degrés à partir du 26 février. Cette pyrexie s'accompagne de diarrhée, mais on ne note ni céphalées, ni épistaxis.

Jusqu'au 7 mars, l'état demeure inchangé, lorsqu'à cette date, à la légère prostration du début, fait suite un état semi-comateux entrecoupé de délire qui justifie l'hospitalisation.

A son entrée dans le service, le 10 mars 1943, la malade est très prostrée, ne répond à aucune question; le teint est terreux, les yeux cernés, le nez pincé, les pommettes cyanosées; il y a de la trémulation des lèvres. Elle prononce des mots sans suite.

La température est tombée à 37 degrés; le pouls est accéléré, à 120.

La langue est saburrale et il n'y a pas d'angine de Duguet.

L'abdomen, météorisé et couvert de taches rosées, présente quelques taches de purpura.

La fosse iliaque droite est sensible et présente du gargouillement.

Le foie est normal, la rate difficilement appréciable à cause du météorisme.

Les bruits du cœur sont assourdis, le premier bruit disparu à la base.

La tension artérielle est de : Mx, 10; Mn, 8; Io, 2.

En plus de la stupeur très accusée, l'examen du système nerveux montre de la contracture nette au niveau des deux membres supérieurs.

Le toucher vaginal révèle l'existence d'une masse faisant corps avec l'utérus; il s'agit d'un fibrome d'importance moyenne.

Les urines contiennent :

36,20 d'urée par litre;
1,20 de chlorures;
0,07 d'albumine;
pas d'acétone, ni de glucose;
présence d'urobiline;
très rares cylindres granuleux.

L'hémogramme donne :

80 p. 100 d'hémoglobine;
3.968.000 hématies;
4.960 leucocytes, avec :
62 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;
36 p. 100 de monocytes;
2 p. 100 de lymphocytes.

Dans le sang, il y a 0,58 d'urée par litre.

Le dosage des chlores révèle :

	En chlore	En chlorure de sodium
	—	—
Chlore plasmatique	3,527	5,8
Chlore globulaire	1,54	»
Chlore total	2,792	4,6

L'hémoculture est négative.

Mais le séro-diagnostic est positif pour le paratyphique β (agglutination au 1/300).

La malade est traitée par la glace sur le ventre, des injections intraveineuses de 1/4 mg. d'ouabaïne, du sérum salé sous la peau. Et, devant la baisse des chlores plasmatiques, on injecte 20 cm³ de sérum salé hypertonique à 10 p. 100.

Le 11 mars 1943, la température demeure à 37°4, le pouls à 120. L'état du malade s'est peu modifié, la stupeur et la raideur sont intenses.

On fait la même thérapeutique que la veille.

Le 12 mars 1943, la température remonte à 39 degrés, le pouls reste au même niveau. Le tuphos, entrecoupé de délire, persiste. De plus, la malade présente de temps en temps des mouvements choréique et ataxiques, tandis que le phénomène de la roue dentée est très net au niveau des bras.

On continue l'administration des toni-cardiaques et on fait en plus une injection de 2 milligrammes de sulfate de strychnine. On institue aussi un goutte à goutte rectal de sérum glucosé.

Le 13 mars 1943, la température ébauche un stade de grandes oscillations ressemblant à un stade amphibole. Le pouls, mieux frappé que les jours précédents, diminue de fréquence (100 pulsations).

L'état de la malade semble s'être amélioré, bien que le tuphos et le délire persistent; la malade répond à quelques questions et déglutit assez bien. De plus, au niveau de la base droite, un foyer congestif avec matité, râles fins et souffle tubaire, est noté.

On fait poser à la malade des ventouses scarifiées et on continue le traitement toni-cardiaque.

Le 14 mars, la température est à 37°4; le pouls s'accélère et atteint 130. La prostration s'accentue et fait place au coma. La malade meurt le 14, mais sans avoir repris conscience.

En résumé : A la fin de la période d'état d'une fièvre paratyphoïde-β, des accidents encéphalitiques emportent une jeune femme de 38 ans, après sept jours à peine d'évolution.

Observation VII.

Le 7 juillet 1943, Mme Ba... (Pierrette), 29 ans, est envoyée dans le service de clinique des maladies infectieuses pour « troubles méningés » survenus au cours d'une fièvre typhoïde cliniquement et bactériologiquement diagnostiquée (bacille d'Eberth).

La malade est dans le tuphos complet : c'est le mot de son médecin, qui nous apprend l'histoire de la maladie.

Le début remontait à douze jours environ et s'était traduit par des signes d'atteinte de l'état général et de la température, qui atteint 40 degrés le 2 juillet.

A partir de ce moment, la température reste en plateau à 40 degrés. Le diagnostic de dothiénenthérie est porté, confirmé par l'hémoculture.

Le 6 juillet, le médecin constate que le tableau s'est modifié; la malade présente un état très marqué de prostration et des signes de la série méningée (vomissements, raideur de la nuque et Kernig). Il est décidé que la malade entre d'urgence dans le service de M. le Professeur Damade.

A son arrivée, le 7 juillet 1943, la malade, totalement inconsciente, présente une stupeur très accusée; toutefois, par moment, surviennent des crises d'excitation qui nécessitent une surveillance constante. La température est à 38 degrés; le pouls à 120, petit et faiblement frappé.

La langue est rôtie; la gorge rouge, mais sans ulcération.

L'abdomen, peu météorisé, présente quelques taches rosées; un peu de défense dans la fosse iliaque droite.

Le foie est augmenté de volume; la rate percutable sur deux travers de doigt.

Le cœur présente un rythme embryocardique. La tension artérielle est de : Mx, 13; Mn, 8; Io, 2.

Les poumons sont normaux.

Le système nerveux est plus riche d'enseignement.

La torpeur est marquée; la malade ne répond à aucune question posée.

La nuque est raide et le Kernig positif, mais il n'est pas noté de raideur des membres supérieurs; par ailleurs, les réflexes sont normaux; pas de signe de Babinski.

La ponction lombaire ramène un liquide clair, mais hypertendu, contenant :

1,5 élément à la cellule de Nageotte;
0,12 d'albumine;
1,08 d'urée.

L'hémogramme montre :

80 p. 100 d'hémoglobine;
4.247.000 hématies;
4.300 leucocytes,

avec la formule leucocytaire suivante :

78 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;
10 p. 100 de monocytes;
2 p. 100 de lymphocytes.

Dans le sang, on trouve 1,40 d'urée par litre.

Les urines contiennent 0,18 d'albumine.

Enfin le séro-diagnostic est positif pour le bacille d'Eberth au 1/300.

On injecte un quart de milligramme d'Ouabaïne par la voie intraveineuse et on installe un goutte à goutte rectal de sérum glucosé à 300/1.000.

Le lendemain, 8 juillet, l'état est toujours alarmant; la température reste à 38 degrés, le pouls à 110; la prostration et les périodes d'excitation sont très importantes.

On fait, en plus de la thérapeutique de la veille, une injection matin et soir de 10 cm³ de sulfate de magnésie à 15 p. 100.

Le 9 juillet, la malade est moins prostrée, mais a de violentes crises d'excitation dans l'intervalle desquelles elle est agitée d'un tremblement menu des extrémités, de trémulations des lèvres, ainsi que de mouvements athétosiques.

Par ailleurs, deux signes nouveaux attirent l'attention.

La catatonie se révèle par la conservation des attitudes imprimées passivement et le phénomène de la roue dentée avec raideur des deux membres inférieurs.

A ce moment, la température est à 37 degrés, le pouls à 120.

Le cœur présente toujours un rythme fœtal.

La tension artérielle est de : Mx, 13; Mn, 8; Io, 1,5.

On fait à nouveau une injection biquotidienne de 10 cm³ de sulfate de magnésie à 15 p. 100. L'ouabaïne intraveineuse et le goutte à goutte rectal glucosé sont continués. On fait aussi une injection de Syncortyl (5 mg.).

Le 10 juillet, l'état nerveux présente une légère amélioration. Si la prostration persiste, les phases d'excitation diminuent de fréquence; la raideur est moins nette; seule persiste la catatonie. La température remonte à 38°7 le matin, 39 degrés le soir; le pouls reste accéléré, à 120.

On continue la même thérapeutique : sulfate de magnésie, Ouabaïne, Syncortyl et goutte à goutte rectal glucosé.

Les jours suivants, tandis que la température se maintient autour de 39 degrés, on note une réelle amélioration des signes nerveux. La malade est plus consciente, ne présente plus d'agitation, la raideur et la catatonie disparaissent.

De nouveaux examens de laboratoire sont pratiqués.

Les urines contiennent :

1,10 d'albumine;
0 de glucose et d'urobiline.

L'urée sanguine a diminué : 0,30.

Un nouvel hémogramme donne :

70 p. 100 d'hémoglobine;
3.472.000 hématies;
8.680 leucocytes,

avec la formule leucocytaire suivante :

78 p. 100 de polynucléaires neutrophiles;
10 p. 100 de monocytes;
12 p. 100 de lymphocytes.

On continue le même traitement; en particulier, le sulfate de magnésie intraveineux est continué jusqu'au 12 juillet, le Syncortyl jusqu'au 13 juillet.

Le 14 juillet, la température est à 39 degrés, le pouls à 110. Le tableau s'est modifié considérablement. Tous les phénomènes extra-pyramideux ont disparu; la raideur, la catatonie, ont cessé. La malade répond aux questions. Le cœur est devenu normal. La tension artérielle est de : Mx, 13; Mn, 8; Io, 2.

Quelques phénomènes pulmonaires font leur apparition; il y a de la toux et une expectoration muco-purulente. Et l'on découvre un foyer congestif à la base droite.

Les jours suivants, c'est l'état pulmonaire qui va surtout retenir l'attention, car le syndrome nerveux s'estompe peu à peu. Elle présente seulement un peu d'adynamie et une surdité très accusée.

A partir du 28 juillet, la défervescence de la température commence et va se faire en lysis assez régulier. L'état général se relève, la congestion pulmonaire s'améliore. Le système nerveux redevient complètement normal. Les urines ne contiennent plus d'albumine.

La malade entre rapidement en convalescence à partir du 1er août. Elle se lève vers le 15 août, complètement guérie; aucune séquelle nerveuse ni psychique ne persiste.

Ainsi donc, au cours de la période d'état d'une fièvre typhoïde apparaît chez une jeune femme de 29 ans un syndrome de méningo-encéphalite, où l'atteinte du mésocéphale se révèle par la raideur, la catatonie et l'intensité du tuphos. Malgré la gravité des signes nerveux, la malade guérit parfaitement sans aucune séquelle.

*
* *

Il est intéressant, à propos de ces sept observations, de tirer certaines conclusions qui nous paraissent tout à fait importantes :

1° L'encéphalite est une complication fréquente au cours de la fièvre typhoïde; elle atteint avec prédilection des sujets jeunes; le plus âgé de nos malades avait 38 ans.

2° Elle survient surtout dans le courant du second septénaire; elle est donc une complication relativement précoce.

Chaque fois, nous l'avons vu, annoncée par l'accentuation du tuphos, l'abaissement relatif de la température et l'accélération du pouls.

Une fois constitué, le tableau clinique des formes observées est caractérisé par l'état subcomateux, la raideur extrapyramidale avec le phénomène de la roue dentée et la catatonie. La cachexie et les troubles trophiques sont rapides.

3° Le plus souvent cette complication est survenue à l'occasion de fièvre typhoïde à bacille d'Eberth, mais dans un

cas ce fut une fièvre à bacille paratyphique-β qui se termina par une encéphalite mortelle.

4° La thérapeutique de cette complication est particulièrement décevante.

Notre maître, M. le Professeur Damade, a essayé sans succès la médullo-transfusion de moelle sternale de convalescent, qui, si active dans les fièvres typhoïdes hémorragiques, n'a eu aucune action dans l'encéphalite typhique (obs. II).

Par contre, un essai thérapeutique intéressant doit être signalé : ce sont les injections intraveineuses de sulfate de magnésie à 15 p. 100.

L'idée directrice de ce traitement vient de l'existence, au cours des encéphalites typhiques, d'œdème cérébral (Tardieu) et de l'utilisation dans les cas d'œdème cérébral avec excitation (délirium tremens) du sulfate de magnésie par M. le Professeur Delmas-Marsalet.

La technique a été la suivante : on a pratiqué matin et soir une injection de 10 cm³ de sulfate de magnésie à 15 p. 100 par la voie intraveineuse.

Ce traitement, nous l'avons noté, a été suivi d'échec dans l'observation V, mais a été suivie d'une guérison inespérée dans l'observation VII. Dans ce cas favorable, nous avons pu constater, sous l'influence de cette thérapeutique, la rémission des phénomènes d'agitation, la diminution de la raideur et le relèvement de l'état général.

Coïncidence ou conséquence ? S'il n'est pas possible pour le moment, faute d'expérimentation suffisante, de tirer des conclusions précises, néanmoins cet essai mérite d'être poursuivi. Actuellement, dans le service de clinique des maladies infectieuses, dès l'apparition de phénomènes encéphalitiques au cours des fièvres typhoïdes, nous faisons systématiquement des injections de sulfate de magnésie. Il nous sera possible dans quelque temps de préciser l'action de ce médicament.

Quoi qu'il en soit, le médecin se trouve pratiquement désarmé devant l'encéphalite typhique.

CHAPITRE V

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES ENCEPHALITES TYPHIQUES

A. — *Rappel des travaux antérieurs.*

Ce chapitre est, de loin, le plus mal connu de la question des encéphalites typhiques. On cherche vainement dans la littérature médicale des précisions anatomiques macroscopiques et surtout histologiques sur les lésions de cette complication de la dothiénentérie.

Depuis les premières constatations macroscopiques de Louis en 1829, qui conclut à l'absence de lésions cérébrales, le silence est total en ce qui concerne les lésions anatomiques de l'encéphalite typhique. Il faut arriver aux travaux suscités par l'épidémie d'encéphalite léthargique pour voir se dessiner quelques recherches histologiques. En 1930, Schiff et Courtois publient la première description histologique d'un cas d'encéphalite typhique à forme hébéphrénocatatonique. En 1931, ces travaux furent repris par Toulouze, Marchand et Courtois dans une étude d'ensemble sur les *Encéphalites psychosiques secondaires*. Lors du Congrès de Berne en 1931, les histologistes viennois tentent de classer l'encéphalite typhique parmi les encéphalites caractérisées par l'activité particulière de la microglie (Otto Marburg et von Economo). Cette année encore voit la publication, dans la thèse de Grégoire de Lyon, d'une observation d'un cas de tuphos mortel qui apporte quelques notions intéressantes.

Malgré ces travaux, la question anatomique reste pleine

d'imprécision; c'est alors qu'après les expérimentations de Reilly et de ses élèves, quelques acquisitions nouvelles se font jour. Mlle Ladet apporte dans sa thèse le schéma général d'atteinte du système neuro-végétatif. Elle étudie en détail le système nerveux des sujets morts de syndrome malin de maladies infectieuses de causes variées. Mais elle ne donne aucun compte rendu de nécropsie de sujets morts de typhoïde maligne et procède à son sujet par analogie. Il ressort de son étude l'atteinte élective des relais supérieurs du système neuro-végétatif et la notion d'une lésion spéciale : l'œdème cérébral, dont Tardieu discutera la réalité.

Plus tard, en 1941, Mlle Benezit résume les notions acquises, reprend les travaux de Comby sur les encéphalites au cours des maladies infectieuses et les applique à l'encéphalite typhique; elle signale à nouveau cette lésion proliférative particulière des éléments microgliques de la névroglie. Mais le silence est total sur la localisation infundibulo-tubérienne des lésions anatomiques.

C'est le travail expérimental de Tardieu (1940) qui démontre cette localisation et attire l'attention à nouveau sur l'atteinte du diencéphale au cours de l'intoxication typhique.

B. — *Etude des travaux antérieurs.*

Nous allons faire une revue rapide de tous ces travaux pour faire le point de la question telle qu'elle se présente à l'heure actuelle.

a) **Les travaux de Schiff et Courtois :**

Schiff et Courtois, en 1930, observent une forme d'encéphalite typhique à manifestations hébéphréno-catatoniques dont ils publient le compte rendu nécropsique.

Etude macroscopique :

1° L'encéphale ne montre rien de particulier à l'extraction. Il existe de la congestion des méninges sans exsudats. Les vaisseaux méningés sont dilatés et gorgés de sang.

2° Sur les coupes transversales, on note un foyer d'hémorragie capillaire de la grosseur d'une mandarine occupant la partie supérieure du lobe frontal droit; à la partie inférieure du foyer, un gros caillot sanguin qui a dilacéré le tissu nerveux fait irruption dans le ventricule. On note un second foyer d'hémorragie capillaire de la grosseur d'une noisette localisé à la partie supérieure du lobe occipital droit. Un troisième foyer occupe la partie interne du lobe occipital gauche.

Etude microscopique (Dr L. Marchand) :

Cerveau : Dans les zones situées en dehors des zones d'encéphalite hémorragique, on note quelques épaississements méningés de formations anciennes par place, surtout au niveau des régions motrices, thrombose vasculaire méningée de formation récente.

Dans le cortex : *lésions cellulaires profondes.*

Excentricité du noyau.

Atrophie et laquage du corps cellulaire.

Dans les couches profondes : *satellitose et périvascularite.* Les capillaires sont bordés de cellules rondes.

Dans la substance blanche sous-corticale, présence de nodules infectieux consistant en petits amas de cellules rondes avec légère réaction névroglique.

La recherche des éléments microbiens a été négative.

Dans les zones d'encéphalite hémorragique : *hémorragies nucléaires* se présentant tantôt clairsemées, tantôt confluentes.

Cervelet : Légère réaction pie-mérienne.

Bulbe : Méningite pie-mérienne par endroits.

A la partie antérieure du bulbe, on note des épaississements méningés de formations anciennes, où l'on remarque quelques amas de cellules rondes indiquant un processus aigu surajouté.

Lésion légère des cellules des noyaux des nerfs crâniens.

Telles sont les constatations histologiques de Schiff, Courtois et Marchand.

Si l'on élimine les lésions anciennes, que faut-il en retenir ?

Il faut noter, outre les foyers d'hémorragie et la congestion méningée, le peu de lésions macroscopiques qu'avaient déjà signalées Andral et Louis.

D'autre part, les lésions cellulaires du cortex (atrophie et laquage) et dans les couches profondes ces lésions que Marchand désigne sous le nom de satellitose et péri-vascularites et qui consistent dans le fait que les capillaires sont bordées de cellules rondes.

Remarquons que ces lésions sont classiquement observées dans les encéphalites aiguës, type Cruchet-Von Economo, où l'on note la périvascularite par infiltration lympho-plasmatique des gaines de Virchow et Robin, à laquelle s'associent aussi des lésions cytologiques, soit destruction de la cellule nerveuse, soit chromatolyse banale.

b) **Les notes histologiques de Grégoire** (thèse Lyon, 1932) n'apportent guère plus de précisions.

Il avait observé une fièvre typhoïde mortelle où le tuphos très profond l'avait particulièrement frappé. Il en publie le compte rendu nécropsique.

Etude macroscopique : Les vaisseaux méningés sont extrêmement dilatés, il existe une plaque d'aspect laiteux sur l'hémisphère gauche.

Etude microscopique : On note une réaction inflammatoire avec infiltrations des cellules mononucléées dans les gaines conjonctives des vaisseaux.

De plus, il signale que, dans les couches les plus superficielles du névraxe et dans les couches les plus voisines des espaces péri-vasculaires, il existe une prolifération de certains éléments névrogliques (cellules de la microglie).

c) **Les travaux de l'école de Reilly.**

Mlle Marcelle Ladet, dans sa thèse sur le syndrome malin des maladies infectieuses, présente le schéma des lésions observées au cours de ce tableau pathologique quelle qu'en soit la cause. Ses constatations, il faut le signaler, ont porté sur des autopsies et des expérimentations de sujets morts d'autres affections que la typhoïde. Mais l'analogie entre elles est si frappante que nous ne pouvons pas ne pas les rapporter ici, et, bien qu'elle n'ait pu le vérifier en ce qui concerne la dothiénentérie, on peut supposer cette identité lésionnelle, étant donné l'identité clinique.

1° Les lésions communes, note-t-elle, portent sur tous les organes et frappent « par la monotonie », seule varie l'intensité. Ce schéma est le suivant : une hypérémie diffuse plus ou moins intense.

Il peut exister des suffusions hémorragiques ponctiformes ou étendues (soit minimes, soit identifiables à l'infarctus).

Les vaisseaux peuvent être thrombosés.

Il peut même exister des lésions des endothéliums vasculaires.

2° L'étude anatomo-pathologique du système nerveux qui nous retiendra davantage apporte des acquisitions fort importantes et qui vérifient les désordres des relais supérieurs des centres neuro-végétatifs.

Macroscopiquement : « La lésion essentielle réside en une vaso-dilatation très marquée accompagnée de suffusions hémorragiques et un œdème intense du névraxe prédominant habituellement au niveau du cortex, de la région occipitale et des noyaux centraux, notamment du tuber. »

Le cerveau présente une coloration violacée hortensia diffuse, les vaisseaux méningés sont distendus, « rendant les sillons moins apparents et les circonvolutions moins saillantes et plus étalées ».

A la coupe, on note « constamment un piqueté hémorragique toujours plus marqué au niveau des régions périventriculaires (ventricule latéral et surtout 3e ventricule).

Microscopiquement : Les lésions caractéristiques sont surtout représentées par *l'œdème :*

— distension œdémateuse de l'espace périvasculaire de Virchow et Robin;

— œdème tissulaire réalisant un aspect effiloché;

— œdème péricellulaire caractérisé par la présence d'un espace clair péricellulaire, qui donne à la coupe « un aspect troué ».

La *vaso-dilatation* accompagne toujours l'œdème

Il existe des petites hémorragies péri-vasculaires principalement dans la partie antérieure du tube et au niveau de la paroi du 3e ventricule.

Dans deux cas, elle note l'existence de manchons périvasculaires de cellules mononucléées, qu'elle signale comme rares.

Quant aux *altérations cellulaires*, elles « consistent en un certain degré de pâleur et d'aspect lavé des cellules (chromatolyse) et tuméfaction cellulaire ».

La distribution des lésions est la suivante :

C'est la prédominance très nette au niveau de certaines régions, notamment « au niveau de la substance grise située dans la paroi du ventricule latéral et surtout du 3e ventricule », c'est-à-dire au niveau du tuber de la partie juxta-ventriculaire du thalamus et dans la région sous-lenticulaire, au niveau de la substance de Reichert.

Ces lésions « s'étendent aussi au tronc central, au cervelet et au bulbe, où elles sont moins marquées », elles ne sont nettes qu'au niveau de la partie antérieure de la protubérance dans le pédoncule.

Somme toute, les lésions observées au niveau du système nerveux ont paru à l'auteur être « *d'ordre vasculaire* », et un fait de topographie est à souligner : c'est « *l'importance* et *l'étendue* des *lésions dans la région infundibulo-tubérienne* », justifiant la conception de Reilly de l'atteinte du système neuro-végétatif dans le syndrome malin des maladies infectieuses.

d) Plus récemment, en 1941, dans sa thèse consacrée à l'étude de l'encéphalite aiguë au cours de la fièvre typhoïde, Madeleine Benezit résume les constatations histologiques acquises et reprend les données anatomo-pathologiques de Comby.

Trois états lésionnels se montrent avec évidence au point de vue *macroscopique* :

— la congestion périphérique avec sécrétion de sérosité;
— l'hémorragie sous forme de petits foyers;
— l'inflammation se traduisant par de petites exsudations plastiques.

Ces lésions prédominent au niveau de la surface convexe des hémisphères dont elle note elle aussi la teinte hortensia et l'œdème. Elle signale un piqueté hémorragique pouvant s'étendre, comme Werlicke déjà en 1881 l'avait signalé, « jusqu'aux noyaux gris centraux aux alentours du 3e et 4e ventricules ».

Microscopiquement, elle distingue trois ordres de lésions :

1° *des lésions vasculaires :*

— vaso-dilatation;
— parois des capillaires épaissies; elles sont l'objet de diapédèze, d'infiltrations cellulaires, qui constituent un véritable manchon;
— petites hémorragies infiltrant le système nerveux;

2° *des lésions dégénératives :* on observe des îlots arrondis, polylobés, de dégénérescence mucoïde, dissociant la trame et au niveau desquels on rencontre quelques éléments cellulaires altérés, avec légère dégénérescence des éléments névrogliques.

3° Mais elle insiste surtout sur des *proliférations* de la *névroglie* formant des nodules en général périvasculaires formés de cellules allongées à noyaux très minces rectilignes ou incurvés renfermant un très riche réseau de chromatine qui permet d'identifier la cellule, car son protoplasme très pâle est difficile à distinguer.

Cet élément cellulaire, interprété comme une métaplasie cellulaire microglique, avait fait classer l'encéphalite typhique par les histologistes autrichiens Otto Marburg et Von Economo, parmi les inflammations non suppurées caractérisées par l'activité particulière de la microglie. Près d'elle se trouvent les encéphalites du tétanos, du paludisme et de la vaccine.

La distribution des lésions est diffuse, mais en général elles sont organisées en « foyers » à point de départ vasculaire.

En résumé, aux notions des troubles vasculaires et dégénératifs, s'ajoute celle signalée par Grégoire, de la réaction de la névroglie dont les éléments microgliques forment des nodules périvasculaires, particularité qui permet de leur donner une allure anatomique spéciale sinon spécifique. Mais malgré les tendances pathogéniques suscitées par les travaux de l'Ecole de Reilly, les travaux modernes ne signalent pas, dans l'encéphalite typhique, de localisation prédominante au niveau des noyaux infundibulo-tubériens.

e) Nous avons déjà signalé que la preuve expérimentale de cette atteinte a été donnée par Tardieu. Mais aucune étude anatomique chez l'homme n'apporte de preuve des lésions du diencéphale.

Tardieu a pratiqué des examens histologiques très précis sur les cerveaux des chiens, auxquels il injecta de la toxine typhique au niveau du 3e ventricule, et il note :

« Des altérations de l'ensemble du cerveau, qui prédominent cependant sur la substance grise qui entoure l'aqueduc de Sylvius. Ici encore, les lésions sont des lésions de congestion, d'œdème, de diapédèze, des cellules mobiles du sang, avec formation de manchons périvasculaires et d'hémorragies diapédétiques. »

A propos de l'œdème cérébral, Tardieu en discute la réalité. Les caractères histologiques de l'œdème cérébral sont les suivants :

1° L'espace périvasculaire de Virchow et Robin est élargi.

2° La trame nerveuse est plus lâche que normalement, elle est « distendue, spongieuse, parsemée de trous »; il existe une raréfaction des cellules nerveuses.

3° Les neurones sont un aspect larvé. Or, la question, dit Tardieu, « est de savoir si tous ces aspects ne sont pas des artéfacts. Le Professeur Hortega, qui la posait, se déclarait incapable, dans la plupart des cas, de dire s'il existait véritablement de l'œdème ».

Aussi Tardieu, pour éliminer la part artificielle que prennent sur les préparations les diverses manipulations qui « font faire véritablement l'accordéon » aux cellules par suite des hydrations et déshydratations successives, compara les pièces examinées d'abord directement, puis après séjour dans l'alcool et le formol.

Et il arrive à la conclusion suivante que les aspects décrits classiquement de l'œdème cérébral ne sont pas à proprement parler ceux de l'œdème, mais que les manipulations ne les font apparaître que lorsque le cerveau est œdématisé.

« Elles gardent leur valeur, écrit-il, pour le diagnostic histologique de l'œdème cérébral, et il n'est pas impossible que leur degré soit parallèle à l'importance de l'œdème. »

Il restait à trouver ces lésions et préciser leurs localisations au cours de l'atteinte, chez l'homme, du cerveau par la toxine typhique. C'est le but que nous nous sommes tracé au cours de ce travail.

C. — *Recherches anatomo-pathologiques personnelles.*

(Laboratoire de M. le Professeur Damade).

Sous la direction de notre Maître, M. le Professeur Damade, il nous a été possible de réaliser l'autopsie de cinq des sujets dont nous avons plus haut relaté les observations. Chaque fois la nécropsie a été faite systématiquement, mais notre at-

tention a été attirée surtout sur le système nerveux central.

Nous avons fait des prélèvements en plusieurs points de l'encéphale préalablement formolés (dans 2 cas).

— écorce fronto-pariétale;
— noyaux gris centraux;
— région infundibulo-tubérienne;
— protubérance annulaire;
— cervelet;
— bulbe et moelle.

Ces prélèvements, selon les techniques de Tardieu, ont été fixés dans l'alcool et le formol. Il ne nous a pas été possible, faute de connaissance pratique de la technique, de faire de préparations à l'ultropak. Après les manipulations habituelles, nous avons pratiqué les colorations à l'hématéine-éosine, safran, au Nissl, au Bielchowski, au Mallory et au Loyez.

Avec un tel matériel d'études, malheureusement imparfait, nous avons comparé les lésions cellulaires de ces diverses régions nerveuses. Et s'il ne nous était pas possible d'en décrire les détails, tout au moins était-il permis d'en noter les atteintes relatives.

Protocoles des autopsies.

Premier cas. — Marie B..., n° 84.

Encéphale. — Les méninges ne présentent pas de signe d'inflammation, mais une vaso-dilatation marquée et un certain degré d'œdème; cette même vaso-dilatation s'observe sur les vaisseaux de l'encéphale. Pas de manchon cellulaire périvasculaire, mais espaces clairs autour des vaisseaux.

Nissl : Les altérations cellulaires sont manifestes; les plus importantes sont constituées par un manque de netteté des grains chromatophiles; la plupart de ces cellules sont difficiles à percevoir. Il ne s'agit pas d'une chromatolyse uniforme, mais d'une chromatolyse donnant un aspect légèrement poussièreux à la cellule. Certaines

cellules présentent des pigments donnant aux noyaux une situation excentrique. Beaucoup de noyaux sont globuleux, occupant la majeure partie de la cellule. Les nucléoles sont généralement nets. Les prolongements cellulaires sont reconnaissables, mais privés des granulations de Nissl. Il existe quelques cellules dont la chromatolyse est à peu près complète. Ces lésions sont aussi marquées dans la couche molléculaire que dans la couche des grandes cellules pyramidales. Dans la couche polymorphe, certaines cellules sont rétractées et la chromatine nucléaire vacuolisée.

Bielchowsky (Ecorce) : Pas de lésion appréciable.

Région infundibulaire. — Les colorations simples à l'hématéine-éosine révèlent une congestion marquée des vaisseaux et des capillaires et l'existence de véritables traînées de petites cellules rondes lymphocytoïdes, à noyaux très fortement colorés.

Nissl : Alors que les cellules rondes prennent vivement le colorant, les grandes cellules nerveuses présentent des lésions importantes : chromatolyse totale, surcharge pigmentaire, excentricité du noyau dont le nucléole est souvent pâle. Ces lésions sont beaucoup plus prononcées et généralisées que celles rencontrées dans l'encéphale. Beaucoup de cellules sont tellement altérées que leurs limites sont à peine décelables. La membrane nucléaire est presque invisible. Le nucléole a disparu.

Les colorations par la méthode de Loyez ne montrent aucune lésion appréciable.

Bulbe. — Même vaso-dilatation des capillaires. On observe toute la gamme des altérations cellulaires, depuis les simples modifications dans la répartition des corps de Nissl jusqu'au laquage complet. Beaucoup de cellules ont un cytoplasme à peine perceptible, à noyaux excentriques à nucléole pâle et également excentrique. Quelques grosses cellules des noyaux ont une morphologie à peu près normale, avec des corps de Nissl abondants, régulièrement disposés et vivement colorés.

Mallory : Les altérations cellulaires sont extrêmement nettes. A côté de cellules à peu près normales, se voient des éléments dont le

noyau a disparu, et dont le cytoplasme est chargé de pigment jeune.

Loyez : Ne montre aucune altération de la myéline.

Cervelet. — Vaso-dilatation intense sans manchon périvasculaire, ni diapédèse. Les petites cellules rondes sont très vivement colorées par le Nissl; les grandes cellules sont pauvres en corps de Nissl.

Protubérance. — Vaso-dilatation considérable.

Moelle. — Vaso-dilatation énorme des vaisseaux des méninges avec œdème. Vaso-dilatation des vaisseaux du parenchyme, dont quelques-uns sont éclatés. Rétraction périvasculaire marquée après fixation à l'alcool. Rétraction péricellulaire, parfois exsudats albumineux dans ces espaces.

Moelle et bulbe (Loyez) : Aucune lésion appréciable de la myéline.

Moelle cervicale supérieure (Nissl) : Les lésions sont moins prononcées que dans le reste du système nerveux. Les contours des cellules et des noyaux sont toujours reconnaissables, les nucléoles bien marqués, les corps de Nissl sont souvent irrégulièrement disposés, diminués de nombre. Il existe parfois une chromatolyse donnant un aspect poussiéreux au cytoplasme, parfois un aspect laqué.

Moelle dorsale et lombaire : Pas d'altération appréciable en dehors d'une certaine surcharge pigmentaire de quelques cellules et d'une chromatolyse modérée.

Poumons. — L'architecture normale du poumon est bouleversée par un véritable état d'infarctus avec œdème. Les limites des alvéoles ne sont pas reconnaissables. Mélangées à des cellules du sang se reconnaissent des cellules à poussière, de grandes cellules épithéliales. Les bronches elles-mêmes sont remplies de sang, et surtout reconnaissables par l'anthracose qui les entoure.

Foie. — Disjonction totale des travées hépatiques avec vaso-dilatation considérable des capillaires. Les cellules, de taille irrégulière, quelques-unes très volumineuses, avec deux noyaux, surchargées de pigments. Les cellules de Küppfer sont souvent hyper-

trophiées. Stéatose généralisée sous forme de grosses granulations lipidiques. Les cellules périportales sont plus chargées de graisse que les autres. Nombreux nodules formés de cellules de type küppférien disséminées dans le parenchyme.

Trichrome de Masson : Les espaces-portes ont une surcharge collagène un peu exagérée, mais sans extension, ni autour des lobules, ni dans les lobules.

Cœur. — Les coronaires sont perméables et non altérés. Vaso-dilatation considérable des vaisseaux intracardiaques et congestion des veines. Sclérose collagène interstitielle, un peu exagérée surtout autour de certains vaisseaux. Les fibres cardiaques sont fractionnées, dans certaines zones elles ont perdu presque complètement leur striation. Pas de surcharge pigmentaire.

Rate. — Altération considérable du parenchyme splénique dont beaucoup d'éléments sont cytolysés. Les vaisseaux ont leur endothélium tuméfié obstruant la lumière. Sclérose collagène périvasculaire accentuée.

Reins. — Les glomérules sont bien conservés et congestionnés. Léger degré de sclérose épaississant la capsule de Bowman. Les tubes contournés présentent souvent des altérations considérables. Cytolyse avancée avec disparition de la plupart des noyaux. Dans ces mêmes régions s'observent des glomérules et des tubes urinifères dont les noyaux sont parfaitement conservés. Pas de lésion vasculaire ancienne. Vaso-dilatation généralisée. Quelques zones présentent une sclérose collagène.

Hypophyse. — Vaso-dilatation marquée surtout dans le lobe intermédiaire. Dans la partie antérieure, prédominance des cellules foncées. Très rares vésicules colloïdes dans la partie intermédiaire. En dehors de la vaso-dilatation, pas d'anomalie appréciable dans le lobe postérieur.

Deuxième cas. — Gina B... (n° 137).

Ecorce. — Pas de congestion appréciable des méninges. Vaso-dilatation assez marquée avec espaces périvasculaires élargis. Pas de manchon cellulaire périvasculaire.

Nissl : Beaucoup de cellules sont normales, certaines notamment, parmi les grandes cellules polymorphes, ont un aspect poussiéreux des corps de Nissl, avec parfois des noyaux légèrement excentriques.

Cervelet. — Vaso-dilatation discrète.

Nissl : Aucune altération appréciable des grandes cellules particulièrement riches en corps de Nissl.

Loyez : Pas d'altération de la myéline.

Bulbe. — Région olivaire : Vaso-dilatation moyenne. Espaces clairs périvasculaires un peu exagérés. Espaces périneuronaux très marqués.

Nissl : Les grandes cellules des noyaux sont intactes et riches en corps de Nissl.

Région inférieure : A côté des grandes cellules polymorphes intactes s'observent quelques éléments présentant un aspect poussiéreux, parfois même laqué.

Loyez : Aucune altération appréciable de la myéline.

Protubérance. — Vaso-dilatation moyenne. Exsudation albumineuse en certains espaces périvasculaires. Pas d'espaces clairs périneuronaux appréciables.

Nissl : La plupart des grandes cellules ont un aspect normal, certaines un léger degré de chromatolyse, certaines une chromatolyse à type poussiéreux et pâle. Pas d'éléments à aspect laqué.

Loyez : Aucune anomalie de la myéline.

Diencéphale et tige pituitaire. — Vaso-dilatation marquée avec tuméfaction des endothéliums. Espaces clairs contenant souvent des éléments cellulaires. Espaces clairs périneuronaux exagérés.

Nissl : De très nombreux éléments présentent une chromatolyse assez marquée, allant de l'aspect poussiéreux au laquage complet. Excentricité des noyaux. Dans certains éléments, particulièrement altérés, à peine colorés par le Nissl, le noyau se reconnaît mal, et le nucléole a disparu. Certaines grosses cellules contenant des

pigments ont parfois un aspect normal, la plupart du temps une chromatolyse de premier degré (quelques grains de Nissl seulement à la périphérie). Les lésions cellulaires dans cette région sont beaucoup plus importantes qu'ailleurs. Elles sont surtout marquées dans les grandes cellules qui avoisinent les parois du 3e ventricule

Pédoncules cérébraux et substance grise périventriculaire (coupe de Pitres). — Vaso-dilatation moyenne. Espaces clairs périvasculaires et périneuronaux bien marqués.

Nissl : Certains groupements cellulaires entourant le 3e ventricule sont normaux, d'autres groupes présentent de la chromatolyse parfois accentuée, certaines cellules chargées de pigment ont un noyau excentrique et un cytoplasme laqué.

Aqueduc. — Les cellules sont souvent en cytolyse accentuée avec noyaux flous, nucléoles disparus, contours cellulaires flous.

Loyez : Aucune altération appréciable de la myéline.

Locus niger. — Cellules riches en pigment mélanique, ou présentant souvent un degré de chromatolyse accentuée allant jusqu'au laquage.

Cervelet. — Vaso-dilatation très discrète.

Loyez : Aucune altération des fibres.

Splanchnique. — Vaso-dilatation appréciable dans la gaine. Pas d'altération appréciable de la myéline, ni des fibres de Remak.

Bielchowsky : Aucune altération des cylindraxes.

Ganglion sympathique. — Aucune vaso-dilatation appréciable. La très grosse majorité des cellules a une chromatolyse marquée d'aspect poussiéreux, quelques-unes sont laquées, le noyau est souvent peu net, sans nucléole. Quelques rares cellules sont intactes et très riches en corps de Nissl.

Pneumogastrique. — Vaso-dilatation surtout marquée dans la gaine, avec parfois de légères hémorragies interstitielles.

Loyez : Pas d'altération appréciable des gaines de myéline dont certaines sont cependant un peu tuméfiées et claires.

Bielchowsky : Pas d'altération des cylindraxes.

Intestin, iléon. — La muqueuse est remplacée par un tissu inflamatoire constitué par des lympho-monocytes, de grandes histiocytes. Beaucoup d'éléments sont en cytolyse avancée. Vaso-dilatation énorme. La sous-muqueuse et la musculeuse sont infiltrées d'éléments inflammatoires et notamment de plasmocytes. La couche sous-péritonéale est épaissie. Les vaisseaux sont extrêmement dilatés. Il existe une infiltration moyenne des cellules inflammatoires avec nombreux plasmocytes.

Ganglion mésentérique. — L'architecture ganglionnaire a disparu. Le parenchyme est remplacé par des éléments inflammatoires du type lympho-monocytique, dont la plupart sont en cytolyse à peu près complète. Vaso-dilatation marquée et infiltration hémorragique dans le tissu cellulaire graisseux périganglionnaire. Nombreux amas de plasmocytes.

Poumons. — Vaso-dilatation marquée. Le parenchyme pulmonaire est remplacé par une infiltration sanguine parsemée d'éléments inflammatoires, de grandes cellules à poussière; les phénomènes de cytolyse et d'altération de l'hémoglobine sont extrêmement avancés.

Cœur. — Péricarde : Rien à signaler.
Vaisseaux coronariens normaux.

Myocarde : Dissocié par de fines travées collagènes, certaines assez épaisses, à point de départ souvent périvasculaire. En certaines régions, il existe une véritable nappe fibreuse enserrant des fragments de myocarde. Les fibres cardiaques sont fragmentées et présentent une striation toujours altérée, souvent même disparue. Pas de surcharge pigmentaire.
En résumé, léger degré de myocardite scléreuse.

Foie. — Disjonction complète des travées hépatiques. Cellules de taille irrégulière à noyaux excentriques, infiltration de granulations graisseuses. Les cellules de Küppfer sont bien visibles, souvent hypertrophiées. Le parenchyme est parsemé de nodules dont les

éléments cellulaires sont irréguliers et du type histiocytaire. Ils ne contiennent pas de pigment.

Trichrome Masson : Infiltration discrète des espaces-portes par du collagène jeune. Quelques fibrilles très minces de collagène à l'intérieur des lobules. Vaso-dilatation énorme des veines de l'espace-porte et des veines centrolobulaires; capillaires intralobulaires dilatés.

En résumé, dégénérescence hépatique graisseuse extrêmement sévère.

Rein. — Vaso-dilatation généralisée. Sclérose collagène épaississant la capsule de Bowman, entourant les vaisseaux et donnant des zones d'inflitration interstitielle dissociant les tubes urinifères. Les glomérules sont turgescents, collés contre la capsule, mais non dégénérés. Certains présentent de fines fibrilles collagènes à l'intérieur. Les tubes contournés et les segments intermédiaires ont leurs cellules gonflées, leur cytoplasme granuleux, beaucoup d'entre elles ont perdu leurs noyaux. Les anses de Henlé et les tubes droits ne présentent pas d'altération cellulaire marquée, leurs noyaux sont bien conservés. Beaucoup d'artérioles et de pré-artérioles ont leur adventice épaissie par le collagène, leurs endothéliums sont souvent tuméfiés.

En résumé, lésions de glomérulo-néphrite diffuse et néphrite épithéliale avec sclérose interstitielle.

Rate. — Les corpuscules de Malpighi sont réduits à quelques éléments cellulaires. La pulpe rouge est très congestionnée, sans phénomènes d'érythrophagie accentuée. La lésion principale est constituée par une sclérose collagène entourant des artérioles et des pré-artérioles et donnant des travées épaisses à l'intérieur du parenchyme.

Surrénale. — Altérations cadavériques marquées. Sclérose périvasculaire exagérée. Pas d'hémorragie.

Troisième cas. — Mme M... (n° 97).

Ecorce. — Méninges : Vaso-dilatation avec quelques zones œdématiées autour des veines.

Ecorce : *Hématéine-éosine :* Vaso-dilatation généralisée des capillaires. Espace clair périvasculaire avec exsudat albumineux. Ebauches de quelques manchons lymphocytiques périvasculaires. Les cellules sont disposées en file au nombre de 5 ou 6 le long de la paroi de certains vaisseaux. Bourgeonnement des endothéliums vasculaires. Peu d'espaces clairs autour des grandes cellules neuronales.

Nissl : Alors que les petites cellules rondes prennent intensément le bleu, les cellules neuronales ont un cytoplasme dont les corps de Nissl sont poussiéreux, impossibles à individualiser. Certaines cellules ont un aspect homogène, presque laqué. Les prolongements neuronaux sont généralement bien visibles. Les noyaux, quelquefois excentriques, ont un nucléole bien coloré. Peu de cellules avec surcharge pigmentaire.

Bielchowsky : Les prolongements neuronaux sont bien imprégnés. Pas d'altération appréciable des fibrilles intracellulaires.

Loyez : Pas d'altération de la myéline.

Ecorce occipitale. — Méninges : Idem. Vaso-dilatation très marquée. Réaction cellulaire périvasculaire très discrète. Bourgeonnement des endothéliums effaçant presque complètement la lumière de certains vaisseaux. Espaces clairs périvasculaires moins marqués que sur la frontale et sans exsudat albumineux. Pas d'espace clair autour de cellules neuronales.

Nissl : Certaines grandes cellules neuronales ont un aspect poussiéreux, présentent même quelques vacuoles, les prolongements sont peu visibles; d'autres cellules ont un cytoplasme vraiment laqué, le nucléole est peu visible et semble être fragmenté à l'intérieur du noyau.

Bielchowsky : Pas d'altération appréciable des prolongements neuronaux.

Loyez : Pas d'altération de la myéline.

Région infundibulo-tubérienne. — *Hématéine-éosine :* Vaso-dilatation considérable. Espace clair périvasculaire avec parfois exsudation albumineuse importante. Peu d'espace clair péricellulaire.

Nissl : La chromatolyse va de l'aspect poussiéreux prédominant au laquage. Les altérations sont particulièrement nettes sur les grandes cellules pigmentées dont le noyau est souvent mal colorable et les nucléoles invisibles.

Intestin. — Les éléments de la muqueuse et de la sous-muqueuse sont remplacés par un tissu inflammatoire dont les éléments sont en cytolyse plus ou moins complète dans les couches superficielles; dans les couches plus profondes, lymphomonocytes, histiocytes de type divers, plasmocytes.

La couche musculeuse présente une légère infiltration de ces cellules inflammatoires souvent groupées en nappe, œdème, vaso-dilatation de la couche sous-péritonéale. Pas d'image de perforation.

Les vaisseaux et les capillaires sont chargés d'hématies. Les endothéliums sont parfois tuméfiés; quelques artérioles ont leur lumière très diminuée et presque supprimée par cette réaction endothéliale.

Les follicules clos sont rares et réduits à de petites nappes cellulaires disposées autour d'un vaisseau à l'endothélium tuméfié. La substance médullaire gorgée d'hématies occupe la plus grande partie des préparations. Beaucoup d'éléments sont en cytolyse parfois très avancée.

La capsule des ganglions et le tissu celluleux adjacent sont infiltrés d'éléments lympho-monocytiques, d'histiocytes et de nombreux plasmocytes.

Les artérioles moyennes ont une adventice infiltrée de cellules inflammatoires et un endothélium turgescent.

Foie. — La première altération qui frappe est une cirrhose périportale, à collagène dense, envoyant quelques fibrilles collagènes esquissant un début de cirrhose périlobulaire. Pas de cirrhose intralobulaire appréciable.

Les travées de Remak sont disjointes par une vaso-dilatation des capillaires extrêmement marquée; les cellules ont un cytoplasme granuleux, souvent vacuolaire, et la coloration au Soudan III révèle une hépatite graisseuse extrêmement avancée. Les lipides remplissent sous forme de gouttelettes les cellules périlobulaires, et la disposition de ces éléments de dégénérescence graisseuse dessine

les contours d'une cirrhose périlobulaire. A l'intérieur des lobules, la dégénérescence lipidique se fait sous forme de granulations graisseuses. Il existe au milieu du parenchyme des nodules d'histiocytes, les uns du type lympho-monocytique, les autres à aspect vaguement épithélioïde.

Les cellules de Küppfer sont augmentées de volume. Les artérioles des espaces-portes ont une adventice épaissie par le collagène et une lumière très rétrécie par la tuméfaction de l'endothélium.

En résumé, il s'agit d'une dégénérescence graisseuse avancée avec cirrhose au début.

Rate. — Les corpuscules de Malpighi sont réduits à de très rares nodules formés par des lymphocytes et disposés dans le voisinage d'artériole à l'adventice très scléreuse. La plus grande partie de la préparation est constituée par un véritable infarcissement de la muqueuse avec nombreux histiocytes chargés de pigment; beaucoup d'éléments sont en cytolyse plus ou moins avancée.

Poumons. — Les limites des alvéoles sont peu visibles, et des parties entières des préparations sont occupées par un œdème parsemé d'éléments inflammatoires et de très nombreuses hématies. La prédominance des hématies dans certaines régions donne l'image de l'infarctus.

Cœur. — *Péricarde* épaissi par un collagène jeune et de l'œdème. Vaso-dilatation considérable des vaisseaux sous-péricardiques. Pas d'altération marquée appréciable des coronaires.

Les préparations montrent des zones de sclérose collagène interstitielle dissociant des fibres cardiaques et constituées de nappes scléreuses périvasculaires. On n'observe pas d'altération marquée de l'endothélium des vaisseaux.

Hématéine au formol : montre une striation des fibres généralement bien conservées. Pas de surcharge pigmentaire.

Reins. — Epaississement collagène marqué de la capsule rénale. L'altération dominante est constituée par une sclérose collagène épaississant les capsules de Bowman, l'adventice des vaisseaux, sans phénomène d'endartérite, et dissocient le parenchyme sous

forme de fines traînées et, dans certaines régions, étouffant complètement le parenchyme.

Les tubes contournés et les segments intermédiaires ont des éléments en dégénérescence graisseuse, mais la plupart des noyaux sont bien conservés, et, étant donné la dégénérescence graisseuse, les lésions sont minimes.

Les tubes urinifères ont leurs noyaux bien colorés, leur lumière contient des débris albumineux. Les glomérules sont tuméfiés, collés contre la capsule de Bowman. La vaso-dilatation capillaire est très marquée. Hyperplasie collagène sous forme de fines fibrilles intra-glomérulaires.

Sclérose interstitielle avec glomérulite.

Ganglion. — Le parenchyme ganglionnaire est très altéré. Les follicules clos sont reconnaissables, ils sont constitués par des lymphocytes, sans qu'on puisse distinguer les centres germinatifs. La région médullaire est hyperplasiée, gorgée de sang.

Quatrième cas : Mme B... (n° 93).

Ecore frontale. — Les méninges ont leurs vaisseaux très dilatés chargés d'hématies; elles sont œdématiées. On est frappé par le nombre et la vaso-dilatation des capillaires, la plupart gorgés de sang. Après fixation à l'alcool, on observe de larges espaces périvasculaires dont certains sont plus ou moins remplis d'un exsudat albumineux semé de quelques éléments inflammatoires. Pas de manchon périvasculaire net. Pas de modification appréciable des endothéliums. Les cellules neuronales à tous les étages de l'écorce sont entourées d'un espace clair (fixation à l'alcool). On observe autour de certaines grandes cellules des groupements de 3 ou 4 cellules de type lymphocytique.

Nissl : Certaines grandes cellules ont un aspect à peu près normal, mais la plupart présentent de la chromatolyse, allant du simple aspect poussiéreux au véritable laquage du cytoplasme. Dans certaines parties des préparations, l'altération cellulaire est telle que noyaux et nucléoles se colorent mal. On observe également une véritable vacuolisation de certains noyaux.

Bielchowsky : Pas d'altération appréciable des fibres, mais les prolongements cellulaires sont parfois peu visibles et fragmentés.

Région pariétale. — Mêmes lésions vasculaires.

Nissl : Les cellules neuronales ont dans l'ensemble leur cytoplasme atrophié par rapport au développement du noyau; leurs prolongements sont mal observables. Les corps de Nissl sont la plupart du temps lysés et donnent un aspect laqué au cytoplasme.

Loyez : Pas d'anomalie appréciable de la myéline.

Bielchowsky : Pas d'altération appréciable des fibres, mais les prolongements cellulaires sont parfois peu visibles et fragmentés.

Bulbe. — Vaso-dilatation marquée. Espace clair périvasculaire (alcool).

Nissl : Les grandes cellules des noyaux bulbaires médians (12) prennent bien les colorants. Leurs prolongements sont visibles, et la chromatolyse est peu marquée. Les grains sont souvent bien individualisés; dans d'autres cellules, ils donnent un aspect poussiéreux au cytoplasme. Les noyaux plus profonds (IX-X), riches en cellules fragmentées, présentent des altérations plus importantes; beaucoup de cellules ont une chromatolyse aboutissant au laquage, certaines ont leurs noyaux et leurs nucléoles mal colorés.

Région infundibulo-tubérienne. — Les cellules épendymaires tapissant le ventricule se reconnaissent bien. Vaso-dilatation marquée des capillaires. Espace clair périvasculaire, sans exsudat albumineux. Chromatolyse marquée; la plupart des cellules ayant un cytoplasme laqué, les cellules à pigment présentent la même chromatolyse avec des altérations plus importantes du noyau, qui est globuleux et dont la nucléole est peu visible.

Loyez : Pas d'altération de la myéline.

Poumons. — Vaso-dilatation intense avec œdème alvéolaire, et, en certains endroits de la préparation, zone d'infarctus récent.

Péricarde. — Myocarde gauche : Infiltration du péricarde par des éléments inflammatoires. Vaso-dilatation marquée des veines tant péricardiques que cardiaques. Les artères ont une adventice épais-

sie par le collagène. Pas de lésion appréciable de l'endothélium. Travées collagènes minces partant des vaisseaux dissociant les fibres cardiaques et constituant un léger degré de sclérose interstitielle. Les fibres sont souvent dissociées, sectionnées, mais leur striation est partout bien visible. Pas de surcharge cellulaire en lypochrome.

Myocarde droit : Mêmes constatations.

Intestin. — La muqueuse est remplacée par un tissu inflammatoire dont les éléments sont en cytolyse à peu près complète. Un peu plus loin, la muqueuse et la sous-muqueuse ont complètement disparu; la musculeuse, plus ou moins cytolysée, borde le fond de l'ulcération.

La région sous-péritonéale est œdématiée et infiltrée de nombreux éléments inflammatoires à prédominance lympho-monocytique. Pas d'image de perforation. Un peu plus loin, une formation lymphoïde est abrasée, cytolysée, et souvent jusqu'à la région sous-péritonéale, sans image de perforation. Dans toute cette région, les vaisseaux ont leur endothélium turgescent, obturant souvent la lumière.

Foie. — Vaso-dilatation considérable. Les vaisseaux sont bourrés d'hématies; les capillaires sont très dilatés. Altération cadavérique considérable ayant entraîné une cytolyse à peu près totale. Quelques zones de sclérose périportale ne s'étendant ni autour ni dans le lobule.

Le *Soudan-III* décèle une stéatose généralisée sous forme de granulations et de gouttelettes de lipide.

Rate. — On devine difficilement les corpuscules de Malpighi représentés par un manchon lymphocytique autour d'un vaisseau dont l'adventice est épaissie par le collagène. La pulpe rouge, très congestionnée, est en quelques endroits détruite par de véritables hémorragies interstitielles, hémorragies récentes, car les hématies sont très reconnaissables et les cellules bourrées de pigment sanguin peu abondant.

Reins. — Les glomérules sont bien conservés, turgescents, appliqués contre la capsule de Bowman. Les tubes contournés et les segments intermédiaires sont en cytolyse avancée, les noyaux ont

complètement disparu. Les tubes urinifères ont leur noyau bien conservé, leur lumière est emcombrée de débris cellulaires. Pas de sclérose appréciable en dehors de certaines régions où les tubes urinifères sont séparés par un collagène plus abondant que normalement.

Hypophyse. — Vaso-dilatation marquée dans le lobe inférieur. Pas d'altération appréciable des éléments cellulaires. Quelques dépôts de colloïdes dans la partie intermédiaire. Pas d'anomalie notable dans le lobe postérieur, en dehors de quelques amas de cellules rondes de type lympho-monocytique.

Cinquième cas. — Lucien Del... (n° 220).

Ecorce. — *Formol :* Vaisseaux dilatés. Espace périvasculaire marqué avec exsudation albumineuse et leucocytaire.

Nissl : Les différentes couches cellulaires sont bien conservées, à noyaux non excentriques, à nucléoles nets, à corps de Nissl abondants et bien colorés.

Bielchowsky : Pas d'altération appréciable. Les noyaux des grandes cellules sont fortement colorés, non excentriques. Les cylindraxes sont visibles et bien colorés; pas d'altération appréciable.

Loyez : Aucune lésion appréciable des gaines de myéline.

Diencéphale. — *Formol :* Vaso-dilatation accentuée. Gaine périvasculaire peu apparente, avec rares extravasation cellulaire. Quelques espaces clairs autour de grandes cellules.

Alcool : Les gaines périvasculaires sont beaucoup plus larges et souvent encombrées d'extravasation albumineuse et leucocytaire. Les grosses cellules à pigment ont un noyau pâle, à nucléole peu visible. Le laquage des corps de Nissl est complet.

Bielchowsky : L'excentricité des noyaux est manifeste. Les cylindraxes sont souvent grêles et peu apparents.

Loyez : Pas d'altération appréciable des gaines de myéline.

Alcool : Altération marquée de la plupart des groupes cellulaires, notamment ceux situés au voisinage immédiat du 3e ventricule. La chromatolyse va jusqu'au laquage.

Protubérance. — *Nissl :* Vaso-dilatation moyenne avec quelques espaces clairs périvasculaires. Les lésions cellulaires sont considérables; la plupart des cellules ont une chromatolyse à peu près complète, avec noyau pâle et nucléole méta-chromatique; quelques-unes présentent un aspect laqué; rares sont celles où l'on peut reconnaître des corps de Nissl.

Poumons. — Nombreux alvéoles remplis de liquide d'œdème, quelques nodules inflammatoires sont notés çà et là, constitués par des amas de petites cellules lymphocytoïdes disposées en amas péribronchiques.

Autour de ces formations, on trouve quelques alvéoles présentant des lésions d'alvéolite suppurée.

En résumé, quelques îlots de broncho-pneumonie et lésions diffuses d'œdème pulmonaire.

Cœur. — Lésions de myocardie discrètes, les fibres cardiaques sont dissociées par des travées de collagène. Par contre, la striation est tout à faite normale.

Foie. — Lésions nettes de cirrhose biveineuse, périportales et péri-sushépatiques.

D'autre part, altération importante des cellules hépatiques, qui présentent une nette dégénérescence graisseuse.

Rein. — Les glomérules sont peu altérés, mais il existe une atteinte marquée des tubes contournés, aucun tube n'a d'architecture normale. Sclérose du tissu interstitiel.

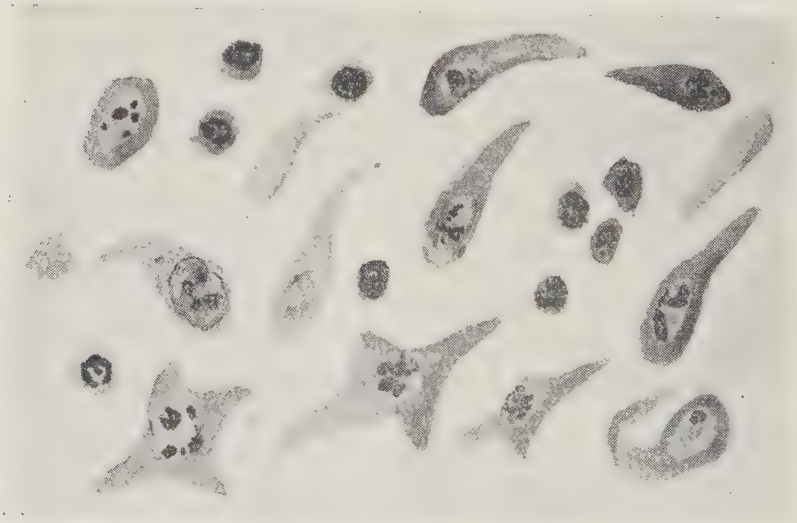
Telles sont les constatations que nos préparations nous permettent de faire et que nous avons schématisées dans un tableau d'ensemble. Dans l'impossibilité de réaliser des microphotographies de nos préparations, nous avons essayé de donner une idée des lésions observées en faisant dessiner l'aspect que présentent les cellules altérées. Toute notre reconnaissance va au Docteur Boucher, qui a bien voulu réaliser ces images.

Dans un chapitre d'ensemble, nous allons essayer de faire la synthèse de ces faits anatomo-pathologiques.

L'encéphalite typhique détermine des lésions diffuses au niveau des divers centres cérébraux. Elle atteint cependant de façon tout à fait particulière la région du diencéphale. En effet, si les lésions sont nettes au niveau de l'écorce fronto-pariétale, de la protubérance et du bulbe, elles réalisent, au niveau de la région infundibulo-tubérienne, des lésions toujours plus importantes et surtout d'un degré plus grave qu'en tout autre point.

A. — Nous avons systématiquement retrouvé les lésions d'œdème cérébral, ou tout au moins les aspects discutés par Tardieu :

— élargissement de la gaine périvasculaire;
— flou de la trame nerveuse;
— aspect lavé des neurones.



Ces lésions offrent peu de localisations précises et témoignent d'un œdème cérébral généralisé.

B. — Par contre, les lésions cellulaires sont plus localisées au niveau du diencéphale. Elles présentent plusieurs degrés.

— dans un premier stade, la cellule présente de l'excentricité du noyau, avec flous des caractères cellulaires;

Tableau comparatif des lésions des diverses régions de l'encéphale.

Cas.	Ecorce.	Protubérance.	Bulbe.	Cervelet.	Diencéphale.
84	Lésions cellulaires diffuses. Un certain degré d'œdème.	Pas de lésion. Vaso-dilatation intense.	Altérations cellulaires (2e degré). Œdème net.	Légères altérations cellulaires (pauvreté en corps de Nissl).	Lésions graves et généralisées des cellules nerveuses allant jusqu'au laquage et la disparition de l'aspect cellulaire. Œdème manifeste.
137	Beaucoup de cellules sont normales. Certaines ont un aspect poussiéreux.	Cellules normales.	Cellules intactes en général.	Aucune altération cellulaire.	Très graves altérations cellulaires. Lésions nettes d'œdème.
97	Certaines cellules sont altérées (laquage). Lésions d'œdème.	Examen non pratiqué.	Rien à signaler.	Prélèvement non pratiqué.	Altérations généralisées et graves des éléments cellulaires. Œdème (espaces clairs périvasculaires et péricellulaires).
93	Altération cellulaire diffuse allant jusqu'au laquage. Œdème important.	Examen non pratiqué.	Cellules normales. Œdème net.	Pas d'examens.	La plupart des cellules présentent de grosses altérations. Œdème manifeste.
220	Cellules bien conservées. Pas d'altération appréciable. Œdème.	Lésions cellulaires importantes. Œdème discret.	Examen non pratiqué.	Pas de prélèvement.	Altération marquée de la plupart des cellules (chromatolyses-laquage). Œdème.

— dans un deuxième degré, on assiste à la fragmentation et la disparition des corps de Nissl, le noyau subit de la chromatolyse;

— dans un troisième degré, la cellule, qui ne présente plus qu'un noyau à peine décelable, offre un aspect poussiéreux;

— dans un dernier stade, la cellule a perdu son aspect cellulaire, c'est à peine si l'on devine ses contours, réalisant l'aspect d'un véritable « fantôme cellulaire », le cytoplasme est complètement laqué.

C. — Nous n'avons pu étudier les aspects décrits plus haut des lésions névrogliques, faute de technique précise. En particulier, les réactions de la microglie étudiées par Schiff et Courtois n'ont pu, dans nos préparations, être précisées.

Quoi qu'il en soit, nous voulons attirer l'attention sur ce fait que les lésions cellulaires des éléments nobles du système nerveux central sont primordiales au niveau de la région diencéphalique.

A ce niveau, les désordres cellulaires sont plus graves que partout ailleurs et vont jusqu'au laquage et la disparition de l'aspect cellulaire.

Nous soulignons que les moyens d'investigations trop imparfaits que nous avons utilisés ne nous permettent pas de décrire avec détail les caractères précis de ces lésions cellulaires et de préciser les atteintes névrogliques. Encore moins, n'avons-nous pas la prétention de préciser, au sein des divers noyaux du diencéphale, la topographie des atteintes par la toxine typhique. Ceci dépasse notre compétence.

Un fait demeure acquis, c'est qu'au cours des formes étudiées les cellules nerveuses de la région infundibulo-tubérienne, centres supérieurs du système neuro-végétatifs, sont touchées avec électivité et d'une façon plus marquée qu'en tout autre point du névraxe. De nouvelles recherches devront être entreprises pour préciser ces atteintes et leur localisation précise.

CONCLUSIONS GENERALES

I. — La fièvre typhoïde, autrefois considérée comme une septicémie, doit être envisagée comme une toxi-infection, et ce sont les endotoxines typhiques qui déterminent les troubles de la maladie.

II. — L'atteinte du système nerveux central par les toxines typhiques détermine le tuphos (encéphalites à minima) et les encéphalites graves de la dothiénentérie.

III. — Les formes cliniques de ces encéphalites sont multiples, mais l'une d'entre elles est particulièrement fréquente, c'est la forme « mésocéphalique », dont nous avons observé sept cas et réalisé cinq études anatomo-pathologiques.

IV. — Dans ces cinq cas, tout en notant le caractère diffus des lésions cellulaires au niveau des diverses régions de l'encéphale, nous avons pu constater le degré majeur des altérations des cellules nerveuses du diencéphale.

V. — Notre étude se borne à signaler, sans en décrire la topographie fine, les altérations cellulaires du diencéphale.

VI. — L'atteinte certaine du diencéphale, centre supérieur du système neuro-végétatif, confirme les travaux de Reilly et de Tardieu, et justifie leurs idées pathogéniques sur le syndrome toxi-infectieux de la fièvre typhoïde.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon à imprimer :

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Le Président,
DAMADE.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 15 février 1944.

L'Inspecteur général de l'Enseignement supérieur,
Recteur de l'Académie,

A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

Achard et Demange. — Paralysies typhiques. *Bulletin médical* XLVIII, Paris, 1934.

— Troubles spasmo-cérébelleux consécutifs à une fièvre typhoïde. Soc. de neurologie, 9 nov. 1906.

Anido. — Encefalitis tipo heper omnio oftalmoplejica, aparecida precozmente enel una fiebre tiphoïdea en una nino media. *Bol. Soc. Cubana de Pediat*, II, 486, août 1939.

Artaud. — Formes nerveuses de la fièvre typhoïde. Thèse Paris, 1901.

Audemard. — Cérébro-typhus sans dothiénentérie. Thèse Lyon, 1898.

Barie et Ledes. — Convulsions épileptiformes et hémiplégie au cours d'une fièvre typhoïde. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 1907, p. 1087.

Barie et Colombes. — Syndromes cérébello-spastiques d'une fièvre typhoïde. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 1913, p. 125.

Barie et Lian. — Convulsions épileptiformes et hémiplégie au cours d'une fièvre typhoïde. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 1907, p. 1087.

Baruk. — Catatonie expérimentale colibacillaire. *Presse médicale*, 14 oct. 1933.

— Catatonie, sommeil pathologique et onirisme par intoxications colibacillaires. *Paris médical*, 7 oct. 1933.

Baruk, Poumeau, Delille et Sicard. — Accès catatonique avec état onirique au cours d'une fièvre typhoïde. Soc. de neurologie, 16 nov. 1933.

Baudin. — Les complications nerveuses de la fièvre typhoïde. *Concours médical*, 9 nov. 1941, p. 1951.

Bénézit. — Contributions à l'étude de l'encéphalite aiguë au cours de la fièvre typhoïde. Thèse Paris, 1941.

Bernheim. — De l'attitude cataleptique dans la fièvre typhoïde et dans certains états psychosiques. *Bulletin médical*, janv. 1896.

Bezançon et Philibert. — Forme extrapyramidale de l'infection éberthienne. *Journ. physiol. et pathol. gén.*, janv. 1904.

Bouchut, Froment et Guichard. — Encéphalites typhiques à formes hypertoniques, séquelles de type parkinsonien. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 1933, 149, 1652.

Brun (de). — Etude clinique sur le collapsus typhique. Thèse Paris, 1895.

Busscher (de). — Troubles encéphalitiques à répartition diffuse lentement progressifs chez un homme de 37 ans, immédiatement après une fièvre typhoïde. Group. belge d'études oto-neuro-opht., 25 juin 1932.

Castel (du). — Complications cérébrales et méningées de la fièvre typhoïde. *Gaz. des hôp.*, 1910, p. 1215.

Cérouville. — Fièvre typhoïde, encéphalite aiguë, guérison. *Bull. de la Soc. méd. Suisse romande*, Lausanne, 1875, t. IX.

Ceruti. — La meningo encéphalitispost tifica (studio di un so clinico). *Cl. Méd. Ital.*, 65, juill. 1934.

Cestan, Deschamp, Euzine et Sauvage. — Deux cas de complications nerveuses des paratyphoïdes. Soc. méd. des hôp. de Paris, 24 mai 1918.

Collet. — Syndrome pédonculaire et bulbo-protubérantiel au cours de la typhoïde. Thèse Paris. 1912.

Comby. — Syndrome encéphalitique au cours des maladies de l'enfance. Thèse Paris, 1935.

Connon. — Sclérose en plaques consécutive à la fièvre typhoïde. *Gaz. des hôp.*, 21 avril 1904.

Congrès Neurologique International de Berne, 31 août 1931. — Infections aiguës non suppurées du système nerveux. *Presse médicale*, 14 oct. 1931.

Courtois, Suffit et Garnier. — A propos d'un cas de délire aigu d'origine typhique. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 1925.

Claude et Schoeffer. — Le syndrome d'ataxie aiguë dans ses rapports avec les infections aiguës diffuses du névraxe. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 24 févr. 1911.

Claude et Baruk. — Les crises de catalepsie. *L'Encéphale*, mai 1929.

Claude, Baruk et Meignant. — Apparition d'un syndrome catatonique et d'un ictère au cours d'une intoxication par la toxine typhique. Soc. de psychiatrie, 23 oct. 1930.

Chalier et Froment. — Existence de l'encéphalite typhique. Soc. de méd. des hôp. de Paris, 23 mai 1930; *Journal méd. de Lyon*, 5 juill. 1930.

— De l'encéphalite typhique. *Journ. de méd. de Lyon*, 5 juill. 1930; *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 2 juin 1930.

Chalier et Martin. — La forme catatonique de l'encéphalite typhique. *Journ. de méd. de Lyon*, n° 15, 5 janv. 1934.

Chalier (J.) .— L'encéphalite typhique. *Journ. de méd. de Lyon*, 5 juill. 1930.

Chantemesse. — Sur un cas de paralysie du moteur oculaire commun au cours de la fièvre typhoïde. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 4 juill. 1913.

Chartier. — Encéphalites aiguës non suppurées. Thèse Paris, 1906.

Chatard. — Accidents cérébraux subits chez un convalescent de fièvre typhoïde. *C. R. de la Soc. de méd. de Bordeaux*, 1868-1869, t. XXI, p. 44.

Chavannaz. — Soc. méd. des hôp. de Paris, 19 janv. 1931.

Chedevergne. — De la fièvre typhoïde et de ses manifestations inflammatoires et hémorragiques. Thèse Paris, 1864.

Daiche. — Psychoses aiguës postinfectieuses chez l'enfant. Thèse Nancy, 1905.

Damade et Léger. — Syndrome de Korsakoff au cours d'une fièvre typhoïde. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1938.

Decourt. — Contributions à l'étude des ataxies aiguës. Thèse Paris, 1927.

Delahet et Mercandier. — Etat méningé éberthien à forme léthargique. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 1920.

Deltour. — Contributions à l'étude de l'encéphalite typhique à forme catatonique. Thèse Lyon, 1939.

Dieulafoy. — De la mort subite au cours de la fièvre typhoïde. Thèse Paris, 1867.

Donkin. — Enteric fever right hemiplegia with aphasia. *Lancet*, n° 3, 1892, p. 912.

Dubois. — L'encéphalite de la fièvre typhoïde. *Le Scapel*, n° 26, 20 oct. 1941.

Dufour. — Catalepto-hypertonie au cours de la fièvre typhoïde. *Revue neurologique*, 1900, p. 905.

Dufour et Froment. — Complications et séquelles nerveuses de la typhoïde dans l'épidémie lyonnaise de 1918. *Lyon médical*, 6-13 mai 1934.

Elias, Schachter et Lemlehis. — Contribution à l'étude des complications nerveuses de la fièvre typhoïde chez l'enfant. *Rev. franç. de pédiatrie*, 7 févr. 1934.

Ferrabouc, Crosnier et Guichère. — Encéphalite au début d'une paratyphoïde-β. Soc des hôp. de Paris, 31 mai 1935.

Fernet et Letulle. — Les manifestations cérébro-spinales de la typhoïde. *Arch. gén. de méd. de Paris*, 1872, p. 270.

Filer. — Encéphalite aiguë au cours de la fièvre typhoïde. *La Presse médic. argent.*, n° 13, 1931; *Presse médicale*, 7 mai 1932.

Fritz. — Etude sur divers symptômes spinaux observés dans la fièvre typhoïde. Thèse Paris, 1862.

Ganiez. — Thèse Paris, 1899.

Garaud. — Le syndrome catatonique en rapport avec les maladies infectieuses. Thèse Paris, 1929.

Gennes (de), Hanaut et de Véricourt. — Syndrome parkinsonien aigu au cours d'une fièvre typhoïde. *Bull. méd. de la Soc. des hôp. de Paris*, 22 janv. 1936.

Giraud et Poinsot. — Encéphalites aiguës consécutives aux fièvres éruptives. Soc. de méd. de Marseille, 19 déc. 1933-10 janv. 1934.

Gueguen. — Contribution à l'étude des formes encéphalitiques dans la fièvre typhoïde. Thèse Lille, 1930.

Guillain et Barré. — Paralysie de la IIIe paire au cours de la fièvre typhoïde. *Presse médicale*, 28 févr. 1916.

Hawkins. — A case of hemiplegia in typhoïde fever associated with aphasia.

Henoch. — Uber den typhus abd. der kinderalter. *Charité annalen*, Berlin, 1877.

Hervieux. — Paralysie de la IIIe paire au cours d'une fièvre typhoïde. *Revue neurologique*, mai 1931.

Hillemand et Stehelin. — Un cas d'encéphalite grave au cours d'une fièvre typhoïde. *Revue neurologique*, n° 2, déc. 1933, p. 878.

Huber (H.-G.). — Ein weiterer fall von typhus enzephalitis kinder arztl. *Praxis*, 11 janv. 1940.

Hugues. — Les accidents cérébro-spinaux au début de la fièvre typhoïde. Thèse Paris, 1875.

Hutinel. — Syndrome malin des maladies infectieuses de l'enfance. Masson, 1927.

Imredy. — Typhoïd fever complicated with hemiplegia. *Orvosi* n° 34, 1890, p. 413.

Jambon et Chaptal. — Aspects cliniques de l'encéphalite typhique. Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier, 5 mars et 7 mai 1943; *Presse médicale*, n° 20, 22 mai 1943.

Jong (de) et Baruk. — La catatonie expérimentale par la bulbocapnine. Masson, 1930.

— Etude comparative expérimentale et clinique des manifestations du syndrome catatonique. Soc. de neurologie, 7 juin 1928.

Kahlbaum. — Die katatonie ode das spannungsinrrescin. Berlin, 1874.

Kanh Brucker. — Sur un cas d'encéphalite typhique. Thèse Paris, 1942.

Kindberg et Garcin. — Paralysie ascendante aiguë mortelle au cours d'une fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp. de Paris, 20 juill. 1928.

Ladet. — Syndrome malin des maladies infectieuses. Thèse Paris, 1937.

Laignel-Lavastine, Lévy-Bruhl, Callot et Mignot. — Fièvre typhoïde anormale, encéphalo-typhus identifié. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 8 et 18 avril 1938.

Landouzy. — Des paralysies dans les maladies aiguës. Thèse d'agrégation, 1880.

Langeron. — Sur les formes encéphalitiques des fièvres typhiques. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 24 juill. 1930, *Lyon médical*, 1930, p. 477.

Langeron et Chapuis. — Paratyphoïde-β terminée par une complication mortelle ayant présenté les allures cliniques de l'encéphalite épidémique. *Lyon médical*, 1924.

Laplane. — Les hémorragies de la fièvre typhoïde. Pathogénie. Rôle du système nerveux végétatif. Thèse Paris, 1936.

Laroche. — Fixation des poisons dans le système nerveux. Thèse Paris, 1914.

Latron. — Des états cataleptiques dans les infections et les intoxications. Paris, 1901.

Lemierre, May et Collet. — Ophtalmoplégie bilatérale au cours d'une fièvre typhoïde. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 1912.

Lereboulet. — Revue annuelle maladies enfants (1941) *Paris médical*, 30 nov. 1941.

Levaditi, Sanchez, Bazarri et Schoen. — Société de biologie, 24 mars 1928.

Loeper, Lemaire et Soulié. — Un cas de typhoïde grave compliqué d'encéphalite à forme excito-motrice et guérie par l'immuno-transfusion. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 10 juill. 1931.

Lorondo et Catacouzinos. — Sur un cas d'encéphalite typhique à forme pyramido-extra-pyramidale. *Ann. méd.*, juill. 1939, n° 2.

Louis. — Recherches anatomo-pathologiques et thérapeutiques sur les fièvres typhoïdes. 1829.

Laublinsky. — Paralysies des voies aériennes supérieures dans les maladies infectieuses. Soc. de laryng., Berlin, 26 avril 1895.

Marchand (L.). — Considérations anatomo-cliniques sur la démence précoce. Soc. méd. psych., Paris, 26 déc. 1927.

Marie (P.) et Foix. — Syndrome cérébello-spastique post-typhique. Soc. neurol., 12 févr. 1914.

Masquin et Grimonnet. — A propos d'un cas d'encéphalite typhique tardive. *La Provence médico-chirurgicale*, n° 3, mars 1938.

May et Kaplan. — L'hypertonie et les formes encéphalitiques dans la fièvre typhoïde. *Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 4 nov. 1929.

Newbolt. — Enteric form left hemiplegia. *Lancet*, 1892, II.

Nobécourt. — Syndrome encéphalo-méningé du début des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes de l'enfance. *Journal des praticiens*, 16 mars 1929.

Paulin. — Paralysies consécutives à la fièvre typhoïde. Thèse Paris, 1879.

Pernier. — Chorée et fièvre typhoïde. Thèse Lyon, 1904.

Petit et Marchand. — Encéphalite aiguë toxique expérimentale. *Revue neurologique*, 1936.

Petges. — Epilepsie consécutive à une fièvre typhoïde. *Gaz. des Sc méd. de Bordeaux*, 27 mars 1910.

Pialoux. — A propos d'un cas d'encéphalite observée au cours d'une fièvre typhoïde. Thèse Paris, 1940.

Popoff. — Altérations du cerveau dans la fièvre typhoïde. *Arch. Fr. Path. Anat. Méd. Phisiol.*, t. L, XII.

Raviard. — Contributions à l'étude des encéphalites des fièvres éruptives de l'enfance. Réunion méd.-chir. des hôp. de Lille, 16 janv. 1933.

Reilly. — Nouvelles recherches sur l'immunité typhique. *Ann. de méd.*, avril et déc. 1930.

Reilly, Rivallier, Compagnon et Dubuy. — Pathogénie de la dothiénentérie. *Ann. de méd.*, 1935.

Régis. — Précis de psychiatrie. Doin, 1914.

Riberolles. — Fièvre typhoïde cérébrale. Thèse Paris, 1884.

Riom. — Contribution à l'étude des encéphalites aiguës de l'enfant. Thèse Paris, 1933.

Roger, Crémieux, Jayle et Farnarier. — Migraines ophtalmiques accompagnées de déviations conjuguées de la tête et des yeux, après encéphalite typhique. Soc. d'oto-neuro-ophtalmologie, 1er janv. 1937.

Rostan. — Observation d'une fièvre typhoïde compliquée d'une méningo-encéphalite. *Gaz. des hôp. de Paris*, 1839, p. 380.

Saad et Iskandar. — Encéphalite épidémique et typhoïde. *Ann. de la Fac. franç. de méd. et de pharm. de Beyrouth*, 1939, p. 407.

Schiff et Courtois. — Encéphalite typhique. Notes cliniques et anatomiques. *Bull. de la Soc. clinique de méd. mentale*, nos 5 et 6, juin-juill. 1930.

Sicard. — Syndrome catatonique au cours des infections typhiques et colibacillaires. Thèse Paris, 1930.

Siméon. — Les formes nerveuses de la fièvre typhoïde. *Marseille médical*, t. 2, 1927.

Sorel. — Aphasie et hémiplégie dans le cours de la fièvre typhoïde.

Stehelin. — Contribution à l'étude des manifestations encéphalitiques au cours de la fièvre typhoïde. Thèse Paris, 1931.

Tardieu. — Le coma. Etude clinique. Recherches expérimentales et anatomiques. Doin, 1942.

Toulouse, Marchand et Courtois. — Encéphalites psychosiques secondaires. *Presse médicale*, 12 avril 1930.

Toulouse, Courtois et Roubenovitch. — Syndrome de démence précoce consécutif à une fièvre typhoïde avec phénomènes délirants. Soc. méd. de psych., 12 févr. 1930.

Toulouse, Marchand et Schiff. — Les encéphalites psychosiques. Etude anatomo-clinique. *L'encéphale*, mai 1925.

Trousseau. — Cliniques de l'Hôtel-Dieu.

Van Bogaert. — Pathogénie des encéphalites des maladies éruptives. *Revue neurologique*, févr. 1932.

Verger. — Accidents hémorragiques au cours de la fièvre typhoïde. *Gaz. de la Soc. méd. de Bordeaux*, 1926.

Videla et Rey. — Encéfalitis tifica. *Prensa Méd. Arg.*, 25 juill. 1934, 21, p. 1391.

Vincent. — Expérimentation toxique typhique. Soc. biol., 24 oct. 1932.

— Les toxines sécrétées par le bacille de la fièvre typhoïde. Communication à l'Académie des Sciences, 1943.

Wilson. — Encephalitis and specifis fever. *Journ. of Neur. and Psych.*, 10 juill. 1929.

Dépôt légal effectué en 1944 (1er trimestre). Loi du 21 juin 1943.

22468. — Imprimeries Delmas, Bordeaux. 31.0192. — 1944.